

**ПОЛИМЕРЛАР КИМЁСИ ВА ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.К/ФМ/Т.36.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ПОЛИМЕРЛАР КИМЁСИ ВА ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ

ЭРГАШЕВ ҚАНДИЁР ХОРУН ЎҒЛИ

***BOMBUX MORI* ХИТОЗАНИНИНГ ГИДРОКСИАПАТИТ БИЛАН
КОМПОЗИТЛАРИНИНГ СИНТЕЗИ ВА ХОССАЛАРИ**

02.00.06-Юқори молекуляр бирикмалар

**КИМЁ ФАҢЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент-2021

**Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси
автореферати мундарижаси**
**Оглавление автореферата диссертации доктора философии (PhD) по
химическим наукам**
**Contents of dissertation abstract of doctor of philosophy (PhD) on chemical
sciences**

Эргашев Қандиёр Хорун ўғли <i>Bombyx mori</i> хитозанининг гидроксиапатит билан композитларининг синтези ва хоссалари.....	3
Эргашев Қандиёр Хорун угли Синтез и свойства композитов хитозана <i>Bombyx mori</i> с гидроксиапатитом.....	21
Ergashev Kandiyor Horun ogli Synthesis and properties of composites chitosan <i>Bombyx mori</i> and hydroxyapatite.....	39
Эълон қилинган ишлар рўйхати Список опубликованных работ List of published works.....	42

**ПОЛИМЕРЛАР КИМЁСИ ВА ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ ҲУЗУРИДАГИ
ИЛМИЙ ДАРАЖАЛАР БЕРУВЧИ DSc.27.06.2017.К/ФМ/Т.36.01
РАҚАМЛИ ИЛМИЙ КЕНГАШ**

ПОЛИМЕРЛАР КИМЁСИ ВА ФИЗИКАСИ ИНСТИТУТИ

ЭРГАШЕВ ҚАНДИЁР ХОРУН ЎҒЛИ

***BOMBUX MORI* ХИТОЗАНИНИНГ ГИДРОКСИАПАТИТ БИЛАН
КОМПОЗИТЛАРИНИНГ СИНТЕЗИ ВА ХОССАЛАРИ**

02.00.06-Юқори молекуляр бирикмалар

**КИМЁ ФАҢЛАРИ БЎЙИЧА ФАЛСАФА ДОКТОРИ (PhD)
ДИССЕРТАЦИЯСИ АВТОРЕФЕРАТИ**

Тошкент-2021

Кимё фанлари бўйича фалсафа доктори (PhD) диссертацияси мавзуси Ўзбекистон Республикаси Вазирлар Маҳкамаси ҳузуридаги Олий аттестация комиссиясида В2020.2.PhD/K279 рақам билан рўйхатга олинган.

Диссертация Полимерлар кимёси ва физикаси институтида бажарилган.

Диссертация автореферати уч тилда (ўзбек, рус, инглиз (резюме)) Илмий кенгаш веб-саҳифасига (polchemphys.uz) ҳамда «ZiyoNET» Ахборот таълим порталига (www.ziyo.net.uz) жойлаштирилган.

Илмий раҳбар: **Воҳидова Нойира Раҳимовна**
кимё фанлари доктори, катта илмий ходим

Расмий оппонентлар: **Раҳманбердиев Гаппар**
кимё фанлари доктори, профессор

Рафиков Адхам Салимович
кимё фанлари доктори, профессор

Етакчи ташкилот: **Ўзбекистон Миллий университети**

Диссертация ҳимояси Полимерлар кимёси ва физикаси институти ҳузуридаги илмий даражалар берувчи DSc.27.06.2017.K/FM/T.36.01 рақамли Илмий кенгашнинг 2021 йил «___» _____ соат _____ даги мажлисида бўлиб ўтади. (Манзил: 100128, Тошкент шаҳри, Абдулла Қодирий кўчаси, 7^б. Тел: (+99871) 241-85-94; факс: (+99871) 241-26-61, e-mail: polymer@academy.uz).

Диссертация билан Полимерлар кимёси ва физикаси институтининг Ахборот-ресурс марказида танишиш мумкин (___ рақами билан рўйхатга олинган). (Манзил: 100128, Тошкент шаҳри, Абдулла Қодирий кўчаси, 7^б. Тел: (+99871) 241-85-94).

Диссертация автореферати 2021 йил «___» ___ кунни тарқатилди.
(2021 йил «___» ___ даги ___ рақамли реестр баённомаси).

С.Ш. Рашидова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш раиси, к.ф.д., профессор, академик

М.М. Усманова

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш котиби, к.ф.н., катта илмий ходим

А.А. Саримсақов

Илмий даражалар берувчи илмий кенгаш қошидаги илмий семинар раиси, т.ф.д., профессор

КИРИШ (фалсафа доктори (PhD) диссертацияси аннотацияси)

Диссертация мавзусининг долзарблиги ва зарурати. Дунёда тирик организмларнинг таянч тизимини ташкил этувчи биологик аҳамиятга эга кальций ва фосфор макроэлементлари асосидаги суяк тизимининг заифлашиши, остеопороз, кариесга қарши, улар ўсиш ва ривожланишини яхшиловчи препаратларга эҳтиёж ортиб бормоқда. Ушбу йўналишда хитозан ва унинг кальций, фосфор тутган ҳосилалари асосида тиббиёт ва ветеринария амалиёти учун хавфсиз, нотоксик биопрепаратлар олиш алоҳида аҳамият касб этади.

Бугунги кунда жаҳонда полимер-апатит композитларини синтез қилиш, уларнинг физик-кимёвий хоссаларини тадқиқ қилиш ҳамда улар асосида янги турдаги истиқболли препаратлар яратишга бағишланган илмий тадқиқотлар жадал олиб борилмоқда. Бу борада табиий полимерлар, хусусан хитозан ва гидроксиапатит композитларини олишнинг фундаментал асосларини тадқиқ этиш, хитозан ва гидроксиапатит ўзаро таъсирлашувининг ўзига хос хусусиятлари, кимёвий таркиби ва тузилишини аниқлаш, хоссаларини ҳар томонлама ўрганиш, ҳамда унинг биопарчаланувчан, антимикроб ва иммуномодуляторлик хоссаларига эга бўлган тирик организмларда кальций ва фосфор микдорини сақлаш учун зарур бўлган полимер-апатит препаратларини яратишга алоҳида эътибор берилмоқда.

Республикамизда маҳаллий хом-ашёлар асосида импорт ўрнини босувчи ва экспортга йўналтирилган маҳсулотлар яратишда илмий изланишларни юқори даражада ташкил этиш ҳамда иқтисодий ўсиш суръатларини сақлаш ва маҳаллий ишлаб чиқаришни қўллаб-қувватлаш бўйича кенг қамровли чора-тадбирлар амалга оширилиб, рақобатбардош полимер маҳсулотларни ишлаб чиқариш борасида муҳим натижаларга эришилмоқда. Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича Ҳаракатлар стратегиясида* «...маҳаллий хом - ашё ресурсларини чуқур қайта ишлаш асосида юқори қўшимча қийматли тайёр маҳсулот ишлаб чиқариш...» вазифалари белгилаб берилган. Бу борада, паррандачиликда тухумдорлик самарадорлигини ошириш, шунингдек остеомалация ва остеопорознинг олдини олиш ва даволаш учун ишлатилиши мумкин бўлган хитозан *Bombux mori* ва гидроксиапатит асосидаги композитлар олишга йўналтирилган илмий-амалий тадқиқотлар муҳим аҳамиятга эга.

Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сонли «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш ҳаракатлар стратегияси тўғрисида»ги Фармони, 2017 йил 17 февралдаги ПҚ-2789-сон «Фанлар академияси фаолияти, илмий-тадқиқот ишларини ташкил этиш, бошқариш ва молиялаштиришни янада такомиллаштириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги ва 2020 йил 12 августдаги ПҚ-4805-сон «Кимё ва биология йўналишларида узлуксиз таълим сифатини ва илм фан натижадорлигини ошириш чора-тадбирлари тўғрисида»ги Қарорлари, шунингдек, мазкур

* Ўзбекистон Республикаси Президентининг 2017 йил 7 февралдаги ПФ-4947-сон «Ўзбекистон Республикасини янада ривожлантириш бўйича ҳаракатлар стратегияси тўғрисида» Фармони.

фаолиятга тегишли бошқа меъёрий-ҳуқуқий ҳужжатларда белгиланган вазифаларни амалга оширишга ушбу диссертация тадқиқоти муайян даражада хизмат қилади.

Тадқиқотнинг республика фан ва технологиялари ривожланишининг устувор йўналишларига мослиги. Мазкур тадқиқот республика фан ва технологиялар ривожлантиришининг VII. «Кимёвий технологиялар ва нанотехнологиялар» устувор йўналишига мувофиқ бажарилган.

Муаммонинг ўрганилганлик даражаси. Дунёнинг кўпгина мамлакатларида полимер/апатит композитларини синтез қилиш, физик-кимёвий ва биофаол хоссаларини ўрганиш ҳамда препаратларни амалиётда қўллаш бўйича илмий изланишлар жадаллик билан олиб борилмоқда. Хитозан/гидроксиапатит композитларини синтез қилиш ва уларни турли соҳаларда қўллаш бўйича илмий йўналишни ривожлантиришга N. Davidenko, A.R. Rozita, Q. Hu, J. Firdos, P. Thanaphat, M. Stepniewski, M. Ratajska, Z. Haiguang, A. Tampieri A.H. Гурин, В.В. Стариков ва бир қатор илмий мактаблар катта ҳисса қўшишган. Кальций ионининг полимер матрицаси билан кимёвий таъсирлашув механизмини аниқлаш бўйича V. Jayachandran, M.L. Jucelia, A.И. Шайхалиев, L. Pighinelli ва бошқа олимларнинг илмий-тадқиқот ишларини таъкидлаб ўтиш зарур.

Республикада мазкур йўналиш ривожига академик С.Ш. Рашидова, академик С.С. Негматов ва уларнинг илмий мактаблари, т.ф.д., проф. Н.Р. Ашуров ва бошқа олимлар ўз изланишлари билан ушбу йўналишдаги илмий муаммоларни ҳал этишда ўз ҳиссаларини қўшмоқдалар.

Ушбу изланишларга қадар *Bombux mori* хитозанининг молекуляр-массавий тавсифлари ва ХЗ/ГА масса нисбатининг композитлар таркиби, морфологияси ва хоссаларига таъсири каби компонентлар ўзаро кимёвий таъсирлашувининг баъзи жиҳатлари етарлича ўрганилмаган. Мазкур йўналишдаги фундаментал изланишлар ветеринария амалиёти учун нотоксик полимер препаратларни яратиш истиқболларини юзага келтиради.

Диссертация мавзусининг диссертация бажарилган олий таълим муассасасининг илмий-тадқиқот ишлари билан боғлиқлиги. Диссертация тадқиқоти Полимерлар кимёси ва физикаси институти илмий-тадқиқот ишлари режасининг ОТ-Ф7-01-«Нанополимер тизимлар, махсус хоссали материалларни яратишда кинетик жиҳатлар ва электрон тузилишнинг роли» (2017-2020 йй.) фундаментал тадқиқот лойиҳалари доирасида бажарилган.

Тадқиқотнинг мақсади *Bombux mori* хитозани ва кальций гидроксиапатит асосида бошқариладиган таркибли композитлар синтез қилиш, уларнинг физик-кимёвий ва биологик фаол хоссаларини, шунингдек, ветеринария амалиётида қўлланилиш имкониятини ўрганишдан иборат.

Тадқиқотнинг вазифалари:

"*in situ*" ва "*ex situ*" шароитларида стехиометрик кальций гидроксиапатитини синтез қилиш, сувли эритмаларда гидроксиапатитнинг (ГА) хитозан (ХЗ) макромолекуласи билан ўзаро таъсирини аниқлаш;

“*in situ*” шароитида биргаликда чўктириб синтез қилиш усулида хитозан *Bombyx mori* ва ГА композитларини олиш, гидроксипатитларнинг кимёвий таркиби, заррача ўлчами ва хоссаларига полимер/апатит ва Са/Р нисбатлари таъсирини ўрганиш;

олинган ХЗ/ГА композитларининг структуравий, морфологик хусусиятларини ва биологик фаол хоссаларини тадқиқ қилиш;

Bombyx mori ХЗ ва ГА композитларининг таркиби, тузилиши ва хоссаларини бошқарувчи воситаларни ишлаб чиқиш.

Тадқиқотнинг объекти *Bombyx mori* хитозани, кальций гидроксипатит ва улар асосидаги композитлар ҳисобланади.

Тадқиқотнинг предмети - бошқариладиган таркибли ва хоссали ХЗ/ГА композитларини синтез қилишнинг мақбул шароитларини ҳамда уларнинг ўзаро таъсирлашув қонуниятларини ўрганишдан иборат.

Тадқиқотнинг усуллари. Тадқиқотларда элемент анализи, УБ-спектроскопия, ИҚ-Фурье, рентгеноструктур анализ (РСА), динамик нур ёйиш усули (DLS), сканерловчи электрон микроскопия (СЭМ), атом кучланишли микроскопия (АКМ), термогравиметрия ва дифференциал сканерлаш калориметрияси (ТГА ва ДСК), кондуктометрик ва потенциометрик титрлаш, вискозиметрия, физик-кимёвий, квант-кимёвий назарий ҳисоблаш усулларида фойдаланилган.

Тадқиқотнинг илмий янгилиги қуйидагилардан иборат:

биргаликда чўктириш усули билан ХЗ/ГА масса% нисбатларини ўзгартириш орқали бошқариладиган таркибли наноструктурали композициялар синтез қилинган;

илк бор “*in situ*” шароитида олинган ХЗ *Bombyx mori* композитларини олишнинг мақбул шароитлари аниқланди ва уларнинг таркибини тартибга солиш воситалари ишлаб чиқилган;

илк бор экспериментал ва назарий тадқиқот усуллари асосида хитозан макромолекулаларининг кальций гидроксипатит билан ўзаро таъсирининг дастлабки схемаси таклиф этилган;

ХЗ/ГА масса% нисбати ва уларнинг биологик фаол хоссалари ўртасидаги боғлиқлик аниқланган.

Тадқиқотнинг амалий натижалари қуйидагилардан иборат:

самарали биофаол хоссаларга эга бўлган хитозан *Bombyx mori* гидроксипатитининг кимёвий таркиби аниқланган ва лаборатория регламенти ишлаб чиқилган ҳамда тажриба-синов партиялари олинган. ХЗ/ГА препаратининг LD_{50} қиймати 5000 мг/кг эканлиги ва ундан ветеринария амалиётида паррандаларнинг тирик вазнини ва тухумдорлигини оширишда фойдаланиш мумкинлиги кўрсатилган.

Тадқиқот натижаларининг ишончлилиги. ХЗ/ГА композити синтези ҳамда уларнинг физик-кимёвий хоссаларини ўрганиш бўйича олиб борилган тажрибалар замонавий физик-кимёвий таҳлил усуллари ёрдамида олинди, тадқиқотлар натижалари ўлчов тафовути баҳоси ва натижаларни қайта ишлаш усуллари билан исботланган. Олинган экспериментал натижалар аниқ,

такрорланадиган ва бошқа тадқиқотчилар томонидан олинган маълумотларга зид келмайди. Олинган натижалар республика ва халқаро илмий анжуманларда муҳокама қилинган.

Тадқиқот натижаларининг илмий ва амалий аҳамияти.

Тадқиқот натижаларининг илмий аҳамияти полимер композитларининг "синтези-тузилиши-хоссалари" ўртасидаги боғлиқликни аниқлаш билан изоҳланади. Нанозаррачаларнинг ўлчами кўп жиҳатдан ХЗ/ГА ва Са/Р нинг моль нисбатига, реакция аралашмани аралаштириш интенсивлигига, шунингдек, композитларни қуришиш шароитларига боғлиқ эканлиги аниқланган.

Тадқиқот натижаларининг амалий аҳамияти, таркиби ва нанозаррачалар ўлчами бошқариладиган полимер композитларни олиш усулини ишлаб чиқишдан иборат. Олинган композит - ХЗ/ГА аналоглари билан таққослаганда, биологик фаоллиги билан ажралиб туради ва товукларнинг тухумдорлиги ҳамда тирик вазнини кўпайтиришга хизмат қилади.

Тадқиқот натижаларининг жорий қилиниши. Юқори биологик фаолликка эга бўлган *Bombyx mori* хитозанининг гидроксиапатит билан композитининг синтези ва хоссалари бўйича олинган тадқиқот натижалари асосида:

хитозан ва гидроксиапатит кальций асосидаги препарат товукларнинг тухумдорлик самарадорлигини ошириш ва кальций-фосфор балансини сақлаш учун Самарқанд ветеринария тиббиёти институтида амалиётга жорий этилган (Ветеринария ва чорвачиликни ривожлантириш давлат қўмитасининг 2021 йил 31 майдаги №02/23-967-сон маълумотномаси). Натижада импорт ўрнини босувчи ва экспортга йўналтирилган маҳаллий биопрепаратлар сафини кенгайтиришга хизмат қилувчи хитозан гидроксиапатит *Bombyx mori* олиш усули учун лаборатория технологиясини ишлаб чиқиш имконини берган;

хитозан асосида плёнкалар олиш ва уларни қўллашдан ФЗ 2019 081633 «Маҳаллий *Apis Mellifera* асалариларнинг нобуд бўлган қисмидан хитин ва хитозан ажратиб олиш ва улар асосида биологик парчаланадиган плёнкаларни олиш» мавзусидаги амалий лойиҳасида *Bombyx mori* хитозани асосида биологик фаол препаратлар плёнкаларини олиш усулларида фойдаланилган (Ўзбекистон Республикаси Олий ва ўрта махсус таълим вазирлигининг 2021 йил 18 майдаги №89-03-2136-сон маълумотномаси). Натижада физиологик эритмаларда самарали парчаланадиган эластик, биологик фаол хитозан плёнкалари олиш имконини берган.

Тадқиқот натижаларининг апробацияси. Диссертация бўйича олинган асосий натижалар 3 та халқаро ва 8 та республика илмий-амалий анжуманларида маъруза қилинган ва муҳокамадан ўтказилган.

Тадқиқот натижаларининг эълон қилиниши. Диссертация мавзуси бўйича жами 15 та илмий ишлар чоп этилган, шулардан, Ўзбекистон Республикаси Олий аттестация комиссиясининг фалсафа докторлик (PhD) диссертациялари асосий илмий натижаларини чоп этиш тавсия этилган илмий нашрларда 4 та мақола, шу жумладан, 2 таси республика ва 2 таси хорижий

журналларда нашр этилган.

Диссертациянинг тузилиши ва ҳажми. Диссертация кириш қисми, 3 боб, хулоса, фойдаланилган адабиётлар рўйхатидан иборат. Диссертация ҳажми 116 бетдан иборат бўлиб, 48 та расм, формула ва 20 та жадвални ўз ичига олади.

ДИССЕРТАЦИЯНИНГ АСОСИЙ МАЗМУНИ

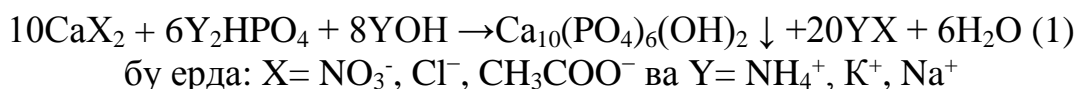
Кириш қисмида танланган мавзунинг долзарблиги ва зарурати асосланган, илмий муаммо шакллантирилган, тадқиқотнинг мақсад ва вазифалари, мавзунинг илмий адабиётларда ўрганилганлик даражаси аниқланган. Тадқиқотларнинг Ўзбекистон Республикасида фан ва технологияларни ривожлантиришнинг устувор йўналишларига мослиги кўрсатилган, ишнинг илмий янгилиги ва ишончлилиқ даражаси кўрсатилган, илмий-амалий аҳамияти баён қилинган, олинган натижаларнинг ишончлилиги асосланган, назарий ва амалий аҳамияти очиб берилган, тадқиқот натижаларининг амалиётга жорий этиш истиқболлари бўйича хулоса қилинган ҳамда нашр этилган илмий ишлар ва диссертация тузилиши бўйича таҳлилий маълумотлар келтирилган.

Диссертациянинг «**Гидроксиапатит билан табиий полимерлар асосидаги композитлар. Муаммонинг ҳолати**» номли биринчи бобида полимер/ГА композитлари бўйича илмий тадқиқотлар натижаларининг қиёсий таҳлили келтирилган. ГА асосидаги полимер композитларининг олиниш усуллари, таркиби, физик-кимёвий хоссалари ва уларнинг тирик организмларда ишлатилиши каби кўплаб тадқиқотларнинг умумлаштирилган шарҳи келтирилган. Шу муносабат билан *Bombyx mori* хитозани асосида ХЗ/ГА композитларини олиш ва уларни ветеринария амалиётида қўллаш имкониятларини ўрганиш асосида муҳим вазифалар белгилаб олинган.

Диссертациянинг «**Тадқиқот объекти, материаллар ва *Bombyx mori* хитозани, гидроксиапатит ва улар асосидаги композитларни тадқиқот қилиш усуллари**» деб номланган иккинчи бобида ХЗ, ГА ва улар асосидаги композитларни олиш усуллари, шунингдек, синтез қилинган композитларнинг хоссаларини ўрганишда ишлатилган тадқиқот усуллари ҳақида маълумот келтирилган.

Диссертациянинг «**Хитозан *Bombyx mori*, кальций гидроксиапатити ҳамда улар композитларининг тузилиши ва физик-кимёвий хоссалари**» номли учинчи бобида «*in situ*» ва «*ex situ*» усулларида ГА олиш, ХЗ/ГА олишда *Bombyx mori* ХЗ нинг олинган нанокомпозитларнинг таркиби, заррачалар ўлчамлари ва физик-кимёвий, биологик фаол хоссаларига таъсири бўйича тажриба натижалари келтирилган.

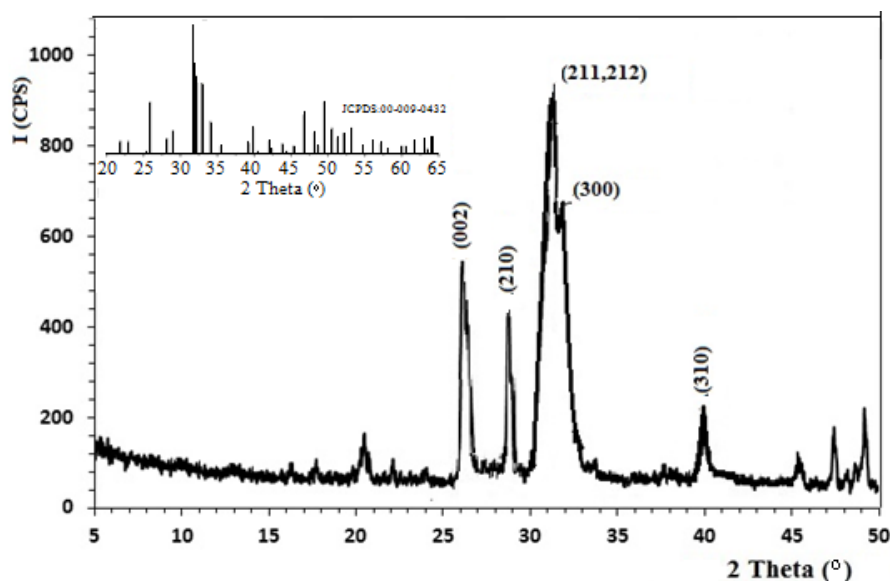
Илмий адабиётларга кўра, юқори дисперсли гидроксиапатит кукунини олиш учун реакция қуйидаги схема бўйича амалга оширилади:



Кальций тузларининг фосфатлар билан ўзаро таъсири ва баъзи бир реакция маҳсулотларининг ҳосил бўлиши эритманинг рН қийматига, ҳароратга,

реакция давомийлигига, шунингдек, реакцион аралашмадаги Са/Р нинг моль ва ХЗ/ГА масса нисбатларига боғлиқ. Гидроксиапатит ҳосил бўлиши бир неча дақиқа ичида ва аморф кальций фосфатнинг қайта кристалланиш жараёни узок вақт давомида, нисбатан паст ҳароратда $<50^{\circ}\text{C}$ да содир бўлади. Натижада стехиометрик бўлмаган кальций гидроксиапатит (ГА) ҳосил бўлади – $\text{Ca}_{10-x}(\text{HPO}_4)_x(\text{PO}_4)_{6-x}(\text{OH})_{2-x}$, бу ерда x қиймати синтез шароитига боғлиқ.

Ҳосил бўлган чўкма декантация билан ажратилиб, музлатиб қурилади. Олинган кукун элемент анализи ва рентгеноструктур таҳлиллари орқали текширилган (1-расм).

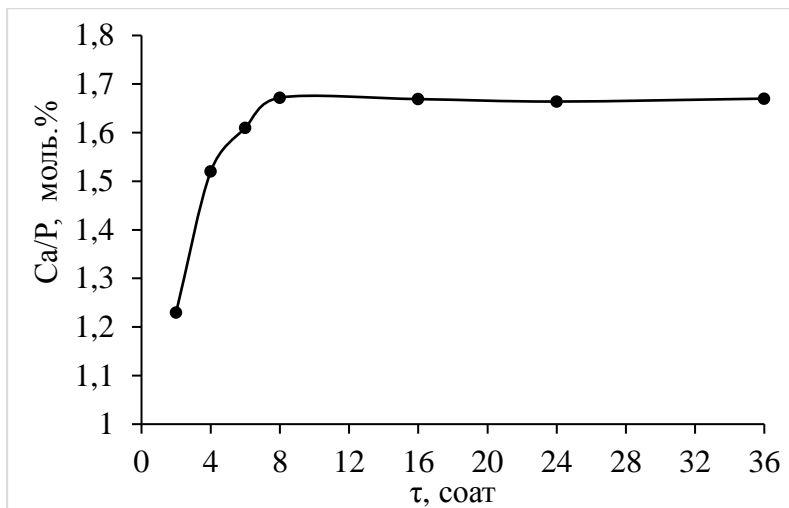


1-расм. Кальций гидроксиапатит дифрактограммаси

ГА нинг РСА таҳлил натижалари шуни кўрсатадики, 2θ $26,48^{\circ}$ (002), $27,29^{\circ}$ (210), $30,21^{\circ}$ (210), $32,42^{\circ}$ (300), $32,92^{\circ}$ (202) ва $40,53^{\circ}$ (310) да гидроксиапатитнинг характерли пиклар кузатилган. Айниқса, 2θ $30-34^{\circ}$ (211, 212, 300) соҳаларидаги пиклар гексоганал тузилишли ГА га тўғри келиши ҳамда текисликлараро масофалар мос келадиган пиклар билан тавсифланган (JCPDS-№-00-09-0432). Кристалларнинг ўртача ўлчами Дебай-Шеррер формуласи $D=0,89\lambda/(\beta_{1/2}\cos\theta)$ орқали ҳисобланганда 30 нм ни ташкил этган.

Синтез давомийлигининг кальций гидроксиапатит ҳосил бўлишига таъсири. Синтез $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ ҳароратда, 1 соат давомида 1400 айлан/мин тезлик билан интенсив аралаштириб, дастлабки Са/Р нисбати 1,35 ва 1,67 моль.% да амалга оширилган. Кальций гидроксиапатитнинг синтез қилинган намуналари ва ХЗ/ГА композитлари эмиссион ярим микдорий спектрал таҳлил усули билан ўрганилган: МП 003: 2015 (аниқлик бўйича V тоифа).

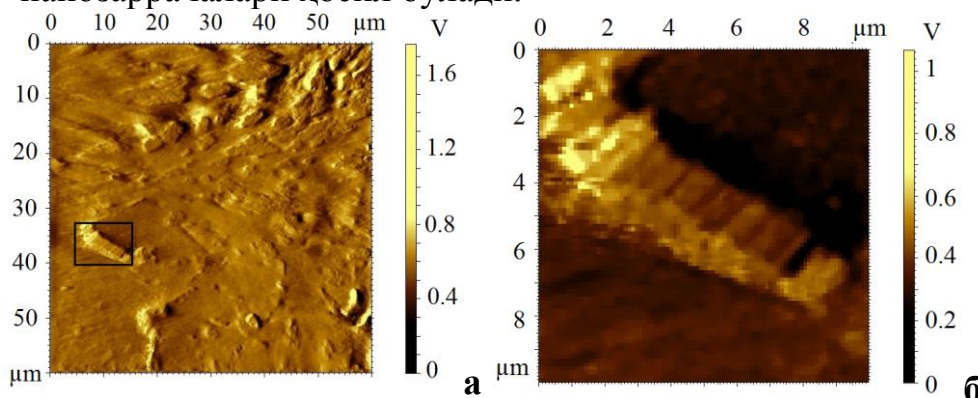
Маълумки, стехиометрик гексоганал ГА ни олиш бир неча кунни талаб қиладиган узок муддатли жараёндр. Шу муносабат билан, синтез муддатини қисқартириш йўллари излаш ва полимерлар иштирокида нанокристалли ГА синтез қилиш усулини ишлаб чиқиш илмий қизиқиш уйғотади. ГА синтези “*ex situ*” шароитида амалга оширилган (2-расм).



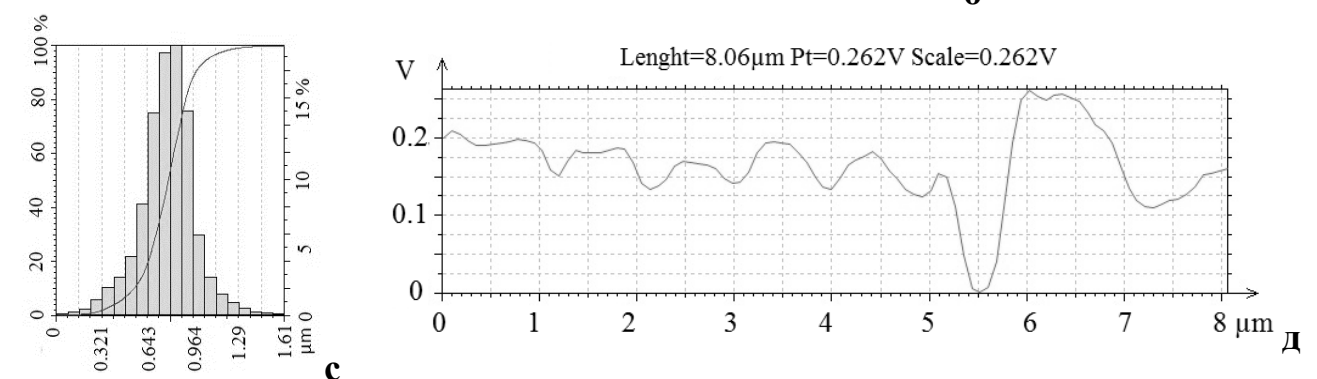
2-расм. Кальций гидроксиапатит ҳосил бўлишига синтез давомийлигининг таъсири

Натижалар шуни кўрсатадики, дастлабки Ca/P нисбати 1,67 моль% бўлган 0-8 соат ичида олинган намуналарда Ca/P нисбати 1,23 дан 1,60 моль% ни, 8 соатдан сўнг, уларнинг таркибида Ca/P-1,67 моль% ни ташкил этган гидроксиапатит намуналари ҳосил бўлган ва синтез вақтининг 36 соатгача давом этиши билан бу нисбат ўзгармайди.

АКМ тадқиқотлари натижалари Ca/P-1,67 моль% да олинган ГА нанокукунларининг морфологиясини ўрганиш шуни кўрсатадики, танланган синтез шароитида ($t=40^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=11$, $\tau=8$ соат), топографик тасвирга кўра ўлчамлари 50 дан 300 нм гача ва агрегатлари 6 мкм гача бўлган майда дисперсли ГА нанозаррачалари ҳосил бўлади.



3-расм. ГА кукунларининг амплитудали АКМ тасвири (а, б), тарқалиш гистограммаси (с) ва сирт дағаллиги (д)

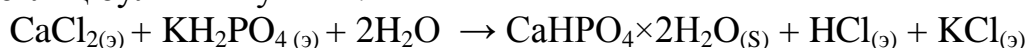


Шуни таъкидлаш жоизки, системада пластинка шаклдаги нанозаррачалар (а, б) ҳосил бўлиши аниқланган. Нанопластинкалар тартибли жойлашган ва ўлчами 10 мкм гача бўлган агрегатларни ташкил этган, улар мофологиясида сирт дефекти кузатилган. Сирт дағаллиги пластинкаларда дефектлар борлигини

кўрсатган (d; d=5,5 мкм). Ушбу маълумотлар адабиётлар маълумотларига мос келади.

«*in situ*» шароитида синтез шароитларини ўзгартириб ХЗ/ГА композитларини олиш учун *Bombyx mori* ХЗ нинг 2% сирка кислотаси эритмаси ва CaCl₂ ва КН₂РО₄ нинг сувли эритмаларини Са/Р=1,67-1,35 моль % доимий нисбатда қўшиб олинган. Тузлар ва ХЗ эритмалари 90÷10 дан 10÷90% гача масса нисбатларда 40±2°С ва 1400 айлан/мин, 1 соат давомида интенсив аралаштирилади. ХЗ/ГА гранулалари мақсадли маҳсулотни 6% ли NaOH эритмаси билан томчилатиб чўктириш йўли билан олинган. Ҳосил бўлган ХЗ/ГА намуналари рН=7 га қадар дистилланган сув билан ювилади ва ALPNA 1-2 LD plus (Германия) маркали музлатгичли қуритгичда доимий оғирликка келгунча қуритилади.

Натижалардан кўришиб турибдики, реакция аралашмада ГА миқдори кўпайиши билан эритманинг рН қиймати 3,10 дан 2,80 гача пасаяди (1-жадвал). Бу, эҳтимол, кальций ва калий тузлари таъсирида кислота ажралиб чиқиши билан боғлиқ бўлиши мумкин:



Реакция аралашмасидаги ХЗ миқдори камайганда, умумий азот миқдори бошланғич хитозанга нисбатан 7,12 дан 1,21 % гача камайди (N_{ум}=8,27%). Бу ўз навбатида композитлар эрувчанлиги ва сорбция қобилиятининг камайишига олиб келади.

1-жадвал

ХЗ/ГА композитлари таркибига хитозан *Bombyx mori* ва гидроксипатит нисбатининг таъсири; ХЗ (ММ=200000, ДАД=85%), t=40±2 °С

№	ХЗ:ГА, нисбат. масс.%	ХЗ, г	ГА, г	Эритма рН ХЗ (CH ₃ COOH) - ГА (H ₂ O)	N _{об} щ, %	Ca ²⁺ %	Куллик, %
		Дастлабки нисбати Са/Р=1,67 моль.%					
1	ХЗ	1	-	3,26	8,27	-	-
2	ГА	-	1	4,72	-	20,15	60
3	90:10	0,9	0,1	3,10	7,12	1,98	6,02
4	80:20	0,8	0,2	3,09	6,71	3,83	12,1
5	70:30	0,7	0,3	3,08	5,55	5,89	18,2
6	60:40	0,6	0,4	3,06	4,60	7,23	24,4
7	50:50	0,5	0,5	2,97	4,10	9,16	30,9
8	40:60	0,4	0,6	2,91	3,13	10,60	36,6
9	30:70	0,3	0,7	2,84	2,89	12,68	42,5
10	20:80	0,2	0,8	2,82	2,50	15,07	48,4
11	10:90	0,1	0,9	2,80	1,21	17,55	54,4

Дастлабки аралашмада Са²⁺ ионлари миқдорининг 10 дан 90 масса% кўпайиши билан унинг композит таркибидаги миқдори 1,98 дан 17,55% гача ортиши ва куллик миқдорининг ҳам мос равишда 13,01÷95,21% ораликда кўпайиши кузатилади. Са²⁺ >50% бўлганда деярли эримайдиган композитлар

ҳосил бўлади, улар суяк имплантларини олишда ветеринария ва тиббиёт амалиётига қизиқиш уйғотади.

«*in situ*» ва «*ex situ*» шароитида ХЗ/ГА нисбатларини ҳосил бўладиган нанозаррачалар ўлчамига таъсирини ўрганиш. Кальций гидроксипатитнинг ҳосил бўлиши ва унинг асосида композициялар ҳосил бўлиши турли омилларга боғлиқ, масалан, аралаштириш тезлиги ва давомийлиги, реакция аралашмани ишқорда туриш вақти, синтез ҳарорати, Са/Р нисбати ва бошқалар. Адабиётлардан маълумки, стехиометрик ГА ҳосил бўлиши минимум 36-48 соатни талаб қилади.

Реакцион аралашмани ишқорда туриш вақти ва жараёни «*in situ*» шароитида олиб бориш композитлардаги Са/Р моль нисбати ва уларнинг ўлчов хусусиятларига сезиларли таъсир кўрсатиши аниқланган. Шундан келиб чиқиб, санаб ўтилган омилларнинг таъсири ўрганиб чиқилди (2-жадвал).

2-жадвал

ГА синтези давомийлигига «*ex situ*» ва «*in situ*» шароитининг таъсири. ММ (ХЗ)= 140×10^3 , ДАД (ХЗ)=82%, Са/Р=1,35 ва 1,67 моль.%, τ-3 соат

№	Намуналар	1	2	3	4	5
		Са	Р	К	Na	композитда Са/Р нисбати, моль.%
		масса улуши %				
Реакция муҳитида дастлабки Са/Р миқдори 1,67 моль.% ни ташкил этади						
1	ГА	19	12	<0,1	0,04	1,23
2	ХЗ/ГА 20:80	12	6	<0,1	0,1	1,60
3	ХЗ/ГА 50:50	8,5	4	<0,1	0,1	1,65
4	ХЗ/ГА 70:30	6	3	<0,1	0,1	1,60
Реакция муҳитида дастлабки Са/Р миқдори 1,35 моль.% ни ташкил этади						
7	ХЗ/ГА 20:80	12	7,1	<0,1	0,1	1,36
8	ХЗ/ГА 50:50	8	4,6	<0,1	0,08	1,40
9	ХЗ/ГА 70:30	6	3,5	<0,1	0,06	1,38
10	ХЗ/ГА 80:20	3,9	2,5	0,1	0,08	1,26

Натижалар шуни кўрсатадики, «*ex situ*» шароитида ва синтезнинг давомийлиги 3 соат бўлганда, ГА даги Са/Р нисбати 1,23 моль.% ни, «*in situ*» шароитида (хитозан биополимери иштирокида) эса Са/Р нисбати 1,60-1,65 моль.% ни ташкил қилган. Яъни, хитозаннинг иштироки кальций гидроксипатит ҳосил бўлишини рағбатлантиради, аммо олти бурчакли апатит намуналари ҳали ҳам шаклланмаган. Дастлабки Са/Р миқдори 1,35 моль.% бўлганида 3 соат ичида, Са/Р миқдори $1,33 \pm 0,06$ моль.% бўлган аморф апатитлар ҳосил бўлади. Эҳтимол, бу эрувчан кальций ва фосфат тузларининг ҳосил бўлиши билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Ушбу натижалар муҳим ҳисобланади, чунки бу композитларнинг хоссалари охир оқибат Са/Р нисбатига ва уларнинг ўлчамига боғлиқ. «*ex situ*» ва «*in situ*» шароитларида ГА синтези давомийлигининг дастлабки Са/Р=1,67 моль.% нисбатига таъсири ўрганилган. Натижалар шуни кўрсатадики, 1400 айлан/мин тезликда интенсив аралаштириш билан 8-16-24-36 соат ичида олинган деярли барча намуналарда, полимер иштирокида ва иштирокисиз ҳам Са/Р нисбати 1,67 моль% ни ташкил этган (3-жадвал).

3-жадвал

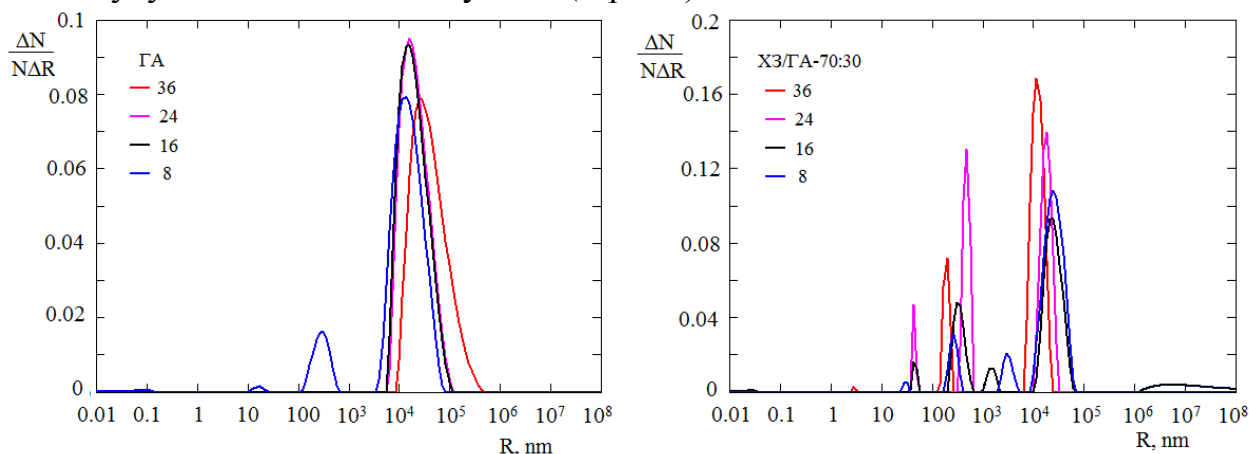
ГА синтези давомийлигига «*ex situ*» ва «*in situ*» шароитининг таъсири. ММ (ХЗ)=200×10³, ДАД (ХЗ)=80%, Са/Р=1,67 моль.%

№	Намуналар	1	2	3	4	5
		Са	Р	Na	К	Са/Р, моль%
		масса улуши %				
1	ГА (8 соат)	16,8	7,8	0,1	<0,1	1,672
2	ХЗ/ГА 20:80	15,5	7,2	0,4	<0,1	1,671
3	ХЗ/ГА 50:50	9,25	4,3	0,06	<0,1	1,670
4	ХЗ/ГА 70:30	6,88	3,2	0,01	<0,1	1,669
5	ГА (16 соат)	17,2	8	0,06	<0,1	1,669
6	ХЗ/ГА 20:80	15,53	7,22	0,05	<0,1	1,670
7	ХЗ/ГА 50:50	10,75	5	0,05	<0,1	1,669
8	ХЗ/ГА 70:30	7,7	3,6	<0,01	<0,1	1,661
9	ГА (24 соат)	18	8,4	0,3	<0,1	1,664
10	ХЗ/ГА 20:80	16,13	7,5	0,15	<0,1	1,670
11	ХЗ/ГА 50:50	10,92	5,08	0,03	<0,1	1,669
12	ХЗ/ГА 70:30	7,74	3,6	0,02	<0,1	1,670
13	ГА (36 соат)	18,28	8,5	0,2	<0,1	1,670
14	ХЗ/ГА 20:80	16,15	7,5	0,1	<0,1	1,672
15	ХЗ/ГА 50:50	10,75	5	0,03	<0,1	1,669
16	ХЗ/ГА 70:30	7,85	3,65	0,02	<0,1	1,670

Шундай қилиб, танланган синтез шароитларида «*ex situ*» ва ХЗ/ГА нисбатларидан қатъий назар «*in situ*» шароитида ҳам кристаллик стехиометрик ГА олишга муваффақ бўлинган. Берилган хоссаларга эга бўлган композитлар синтези, уларнинг таркиби ва тузилишини бошқариш воситаларини яратиш фундаментал-амалий қизиқиш уйғотади. Са/Р-1,67 моль% бўлган стехиометрик гексоганал кальций гидроксипатит синтез қилинган. ГА нинг «*in situ*» ва «*ex situ*» шароитида экспресс-синтез усули ишлаб чиқилган ва хитозан макромолекулалари иштирокида нанозаррачалар ҳосил бўлиши аниқланган.

Маълумки, стехиометрик гексоганал ГА заррачалари 24-48 соат давомида ҳосил бўлади. Эмиссион спектрал элементлар таҳлили, рентген диффракцияси, микроскопик ва спектрал усуллар орқали аниқландики, 1400 айлан/мин тезликда интенсив аралаштириш билан 8-16-24-36 соат давомида олинган

деярли барча ХЗ/ГА намуналарида стехиометрик ГА ҳосил бўлган, системада «*ex situ*» ва «*in situ*» шароитида Са/Р нисбати 1,67 моль% ни ташкил қилган. Синтез қилинган ГА намуналари ва ХЗ/ГА композитлари заррачаларининг ўлчам хусусиятларини ўрганилди. DLS тадқиқотлари натижалари шуни кўрсатадики, ГА заррачаларининг ўлчамлари синтез давомийлигига қараб фарқ қилади, 8-16-24-36 соат давомида синтез қилинган ГА эритмаларида субмикров ва дағал кристалли монодисперс заррачалари ҳосил бўлгани кузатилади. Таъкидлаш жоизки, ГА намуналари ўртача катталиқдаги (39-110 нм) жуда майда кукун шаклида ҳосил бўлади (4-расм).



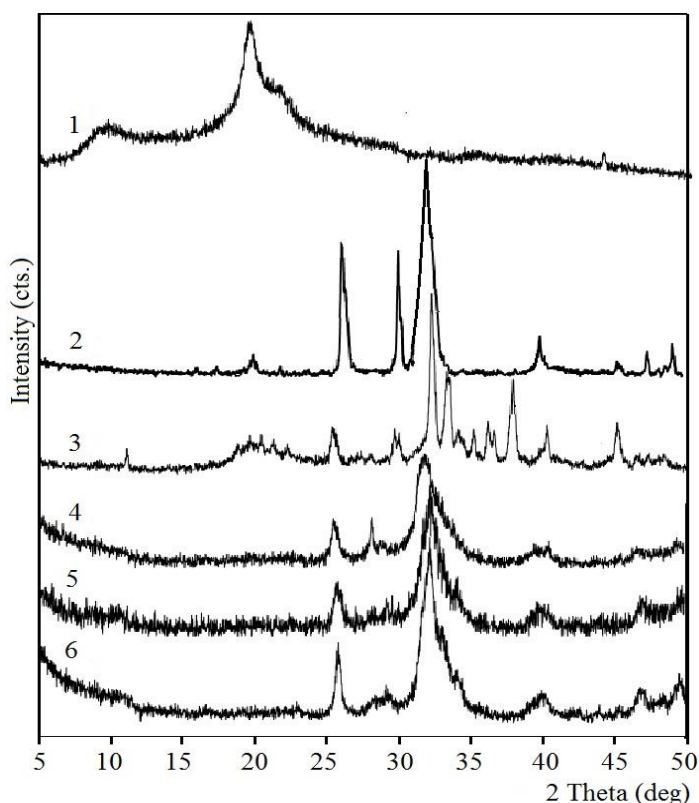
4-расм “*ex situ*” ва “*in situ*” шароитларида ГА заррачалари ўлчам хусусиятларига реакция давомийлигининг таъсири

Кўришиб турибдики, синтез вақтининг ошиши билан ГА заррачалари ўлчами 38 дан 110 нм гача катталашади, эҳтимол бу минерал зарраларнинг агрегацияси билан боғлиқ бўлиши мумкин.

Синтез «*in situ*» шароитида амалга оширилганда, ХЗ/ГА нисбатларидан қатъий назар, системада 20 нм дан 720 нм гача бўлган наноўлчамдаги заррачалар ҳосил бўлади ва микрзаррачаларнинг ўлчамлари диапазони ҳам 2-3 марта кичрайд. Шунини таъкидлаш керакки, хитозаннинг мавжудлиги заррачаларнинг полимер матрицада текис тарқалишини таъминлайди.

ХЗ иштирокисиз - «*ex situ*» шароитида, синтез давомийлиги ошиши билан заррачалар ўлчами катталашади, эҳтимол бу, ГА заррачалари агрегацияси ҳисобидан амалга ошади. Шу билан бирга, «*in situ*» шароитида, реакция системасида хитозаннинг мавжудлиги ўлчами нм бўлган диапазонда заррачаларнинг ҳосил бўлишига олиб келади. Шунини таъкидлаш керакки, «*ex situ*» дан фарқли ўлароқ, «*in situ*» шароитида синтез вақти ошиши билан заррача ўлчамининг кичрайишига олиб келади, бу жуда муҳимдир.

ХЗ макромолекулаларининг рентгеноструктур тадқиқот натижалари характерли пиклар 2θ 10° ва 20° да, апатит кристалларининг интенсив пиклари эса 2θ 25° , 27° , 28° , $31,5^\circ$, 32° , 33° , 39° ва 20° да пайдо бўлишини шуни кўрсатади, бу адабиёт маълумотлари билан яхши мос келади (5-расм).



5-расм. Намуналарнинг дифрактограммалари: 1) X3 2) ГА 3) X3/ГА-80:20 4) X3/ГА-50:50 5) X3/ГА-30:70 6) X3/ГА-20:80 масса.%. Са/Р=1,67 моль.%

Шуни таъкидлаш жоизки, X3/ГА композитларни олишда X3 га хос бўлган пиклар деярли редукция бўлиб кетган. Шунингдек, композитларда апатит таркибининг кўпайиши ГА учун хос бўлган янги пикларнинг пайдо бўлишига олиб келади: 2θ $30-50^\circ$, айниқса 2θ $31,5-34^\circ$ ва 37° да пикларнинг интенсивлиги ошади. Бундан ташқари полимерда апатит миқдори

ортиши билан (10→90 масса %) композитларнинг эрувчанлиги пасаяди. Эҳтимол, бу X3 макромолекуласига кальций апатитнинг киритилиши билан боғлиқ бўлиб, бу композитларнинг кристаллик даражасини ортишига олиб келади.

4-жадвал

X3/ГА 80:20, 50:50, 70:30, 20:80 масса% нанозаррачалари кристалларининг баъзи кўрсаткичлари

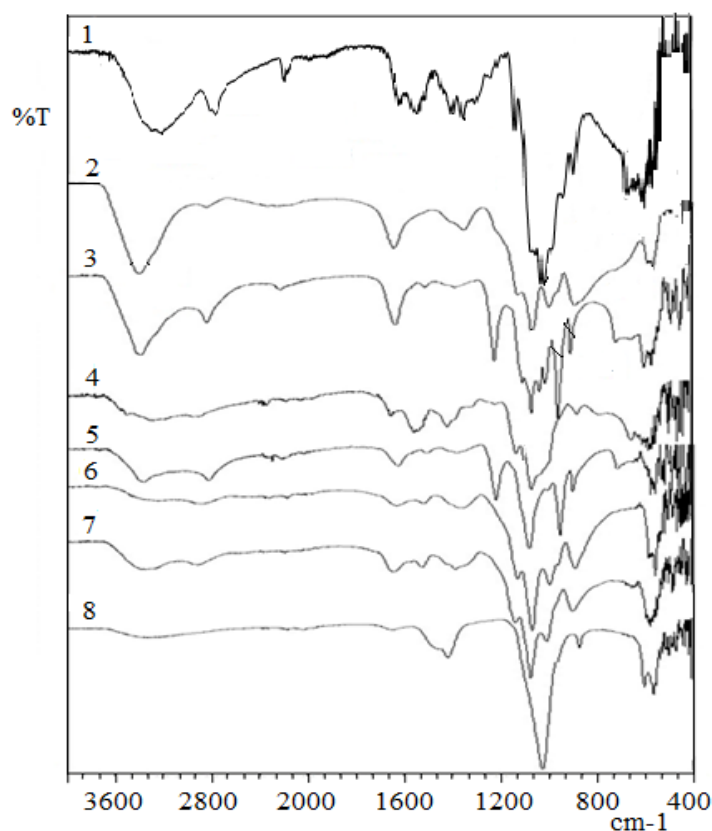
Намунал ар	X3/ГА-80:20			X3/ГА-50:50			X3/ГА-30:70			X3/ГА-20:80		
Мюллер Индекси	112	300	310	002	112	310	002	112	310	002	211	310
$2\theta, ^\circ$	32,4	33,5	38,0	25,8	32,2	40	26,1	32,3	39,9	25,8	32,1	39,8
d, nm	2,75	2,67	2,36	3,44	2,77	2,24	3,42	2,76	2,25	3,44	2,78	2,26
β , radian	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01
D, nm	20	20,4	20,7	12,8	5,0	8,6	10	5,1	5,6	12,8	5,9	8,5
D _{ўрта} , nm	20,4			8,8			6,9			9		

Дебай-Шеррер формуласига кўра, 80:20, 50:50, 70:30, 20:80 масса% таркибли X3/ГА композитларнинг кристалларининг баъзи кўрсаткичлари ҳисобланди (4-жадвал). Ҳисоблашлар композитлардаги кристалларнинг ўлчами 6,9 дан 20,4 нм гача бўлишини кўрсатди. Шунингдек, композитларда X3 миқдори кўпайиши билан заррачаларнинг ўлчами мос равишда ортиши аниқланди. X3/ГА композитларининг рентгенструктуравий эгри чизикларида

ГА га хос бўлган барча пиклар $2\theta=26,08^\circ(002)$, $31,88^\circ(211)$, $32,98^\circ(112)$, $33,5^\circ(300)$, $39,88^\circ(310)$ да мавжуд.

ХЗ/ГА композитларининг ИК-Фурье спектроскопик тадқиқотлари. Хитозаннинг ИК-спектрида $3368-3289\text{ см}^{-1}$ тўлқин узунлигидаги $-\text{OH}$ ва $-\text{NH}_2$ гуруҳларининг валент тебранишларига ишора килувчи кенг ютилиш соҳаси кузатишган, шунингдек, $2921-2877\text{ см}^{-1}$ да $-\text{CH}_2$ гуруҳларининг тебранишлари ҳосил бўлади (6-расм). $-\text{NH}_2$ -гуруҳларининг деформацион тебранишлари $1653-1575\text{ см}^{-1}$ ютилиш соҳаларида кузатилади ва $1423-1321\text{ см}^{-1}$ соҳада $-\text{OH}$, $-\text{CH}$ -гуруҳлари, $1150-1070\text{ см}^{-1}$ оралиғида эфир боғланишларининг $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$ валент тебранишлари кузатилади.

ХЗ ва ХЗ/ГА композитларининг спектрларида $1700-920\text{ см}^{-1}$ ютилиш соҳаларида ўзгариш кузатилди. Шунинг таъкидлаш керакки, олинган барча ХЗ/ГА намуналарининг ИК-спектрларида $1150-920$ ва $561-602\text{ см}^{-1}$ да ютилиш соҳаси ҳосил бўлиб, бу фосфат гуруҳининг (PO_4^{3-}) $-\text{P}-\text{O}-$ боғи антисимметрик валент (ν) ва деформацион (δ) тебранишларига мос келади.

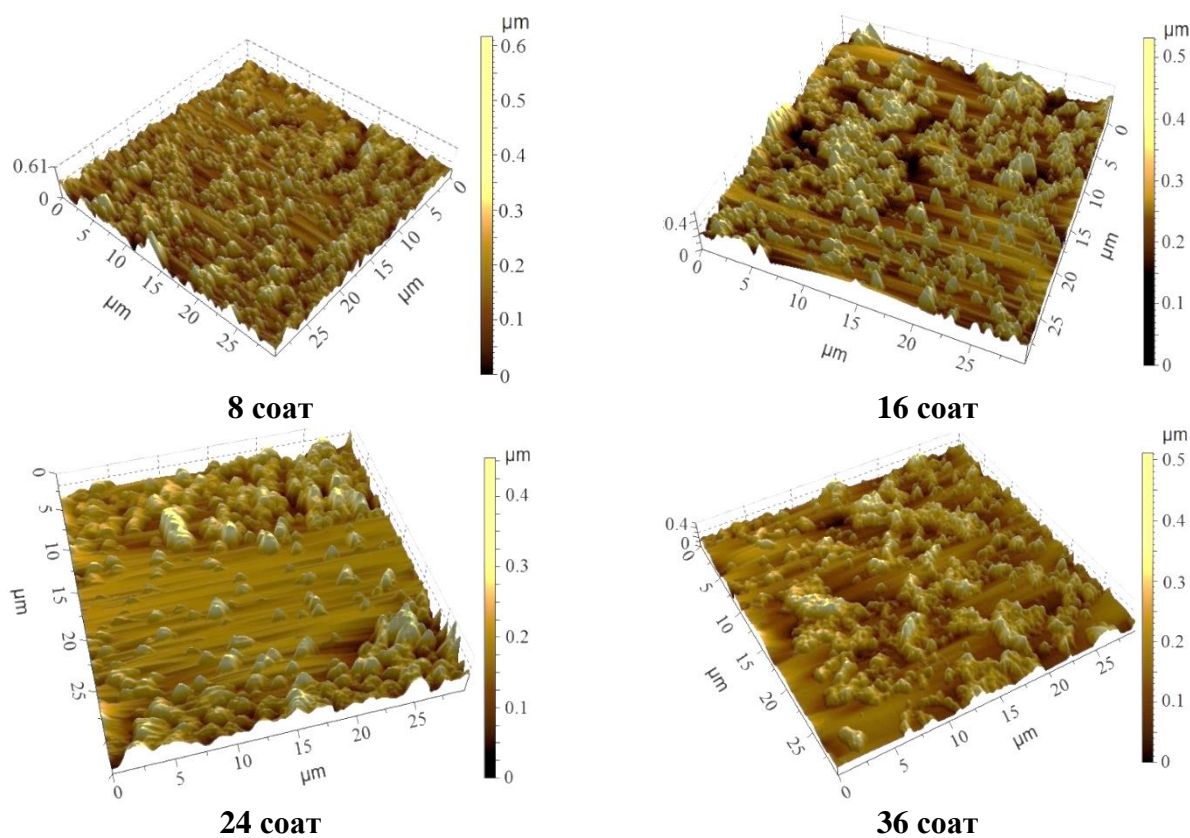


6-расм. Намуналарнинг ИК-Фурье спектрлари: 1) ХЗ. 2) ГА; 3) ХЗ/ГА-10:90; 4) 30:70; 5) 40:60; 6) 60:40; 7) 70:30; 8) 90:10 масса.%

Маълумки, ХЗ ва унинг ҳосилалари металл ионлари билан хелат бирикмалар ҳосил қилиш қобилиятига эга. Хелат бирикманинг ҳосил бўлиши ва Ca^{2+} билан хитозан ўртасидаги боғланиш хитозаннинг аминогуруҳларини депротонлаш орқали кучайиши мумкин. Шу билан бирга, Ca^{2+} ионларининг хитозан билан комплекс ҳосил қилиш қобилиятининг пастлигини ҳисобга олган ҳолда, $\text{pH}>7$ да

танланган синтез шароитида хитозан-кальций гидроксипатитнинг композитлари олинган, деб тахмин қилиш мумкин.

*Жараён давомийлигининг хитозан *Вотбух тоғи* гидроксипатити композитларининг морфологик хусусиятларига таъсири.* ХЗ иштирокида ГА намуналари кристаллик даражасининг (КД) ортиши, «*in situ*» шароитида ГА кристаллитларининг ҳосил бўлишини кўрсатади. ХЗ/ГА морфологиясини ўрганиб, синтез вақти 8 соатгача бўлган вақтда ўртача ўлчами 430 нм бўлган 200 дан 600 нм гача бўлган заррачалар ҳосил бўлишини аниқлади.



7-расм. 8, 16, 24 ва 36 соат давомида синтез қилинган ХЗ/ГА-70:30 масс.% намуналарининг фазовий АКМ-суратлари

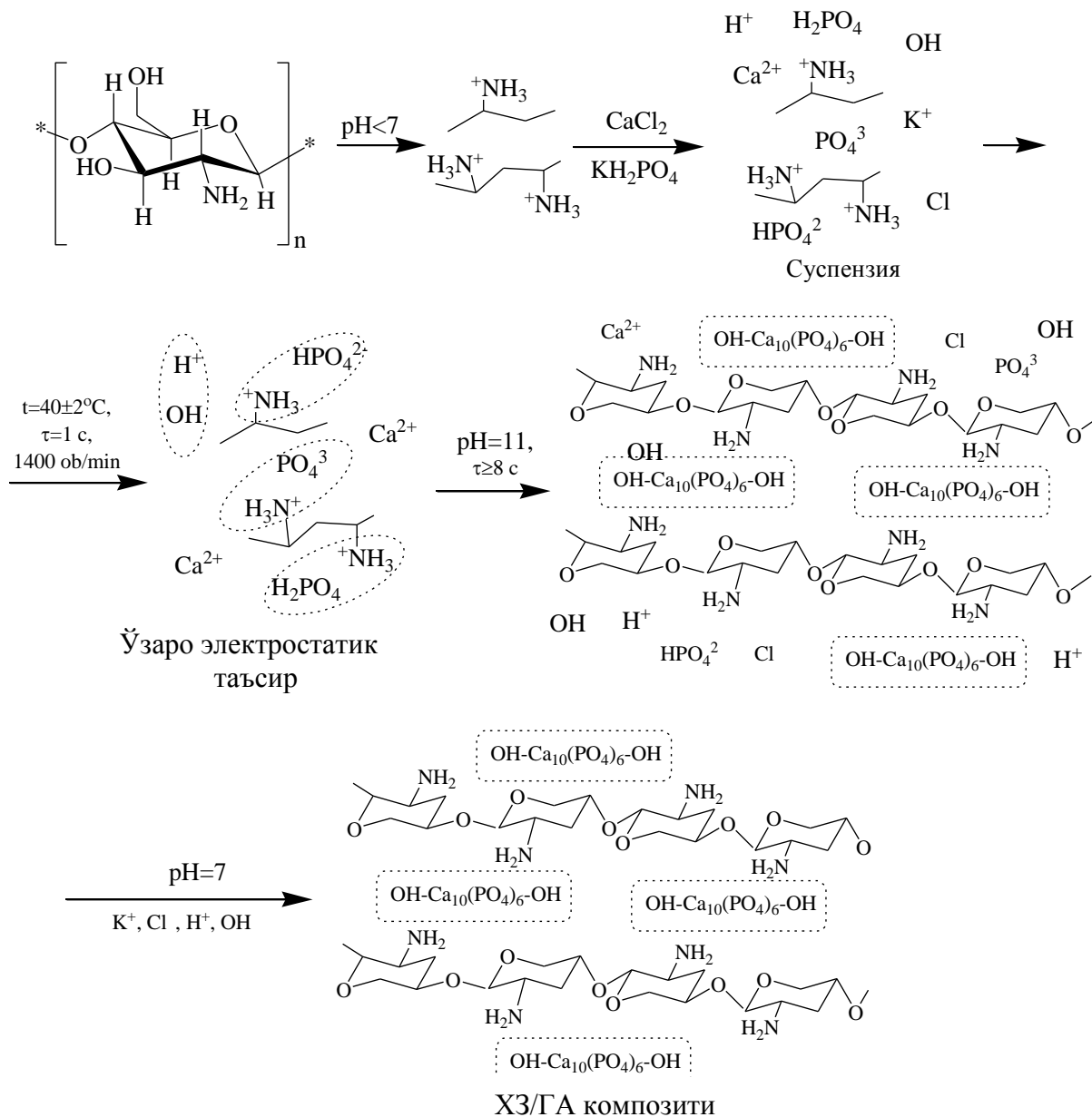
Шуни таъкидлаш керакки, 16 соатлик синтез вақтида ўлчами 100 дан 300 нм гача бўлган нанозаррачалар ҳосил бўлади, ўртача ўлчами 300 нм ни ташкил этади. Синтез вақтининг 24 соатгача ошиши заррача ўлчамининг 150 дан 350 нм гача кичрайишига олиб келади, ўртача ўлчам эса 273 нм га тенг. Шунингдек, 36 соатгача бўлган синтез жараёнида ўртача ўлчами 300 нм бўлган 200 дан 400 нм гача бўлган заррачалар ҳосил бўлади. 8-36 соат давомида НЗ ларнинг шаклланишини таҳлил қилиш шуни кўрсатадики, ГА кристалланиш вақтининг давомийлиги ошиши билан заррачалар ўлчам диапазони нисбатан кичраяди. Ўлчамнинг нисбий ўсиши, эҳтимол, заррачаларнинг агрегацияси билан боғлиқдир. Сирт юзаси шуни кўрсатадики, кристаллар ўлчамининг кичрайиши туфайли намуналарнинг фаол юзаси ортади.

«in situ» шароитида хитозаннинг гидроксипатит билан ўзаро таъсири натижасида композит олишининг назарий жиҳатлари ўрганилди. Фикримизча, ХЗ ва ГА эритмаларида Ca^{2+} , фосфат, гидро- ва дигидрофосфат ионлари, шунингдек, амина гуруҳлар $-\text{NH}_3^+$ поликатион ва қуйи молекуляр анионлар орасида электростатик таъсирлашиш ҳосил бўлишига ёрдам беради. Ўз навбатида, ХЗ ва ГА таркибида $-\text{OH}$ гуруҳлари мавжудлиги Н-Н боғланишининг пайдо бўлишига олиб келади.

Композитларнинг шаклланиши шартли равишда қуйидаги босқичларга бўлинди:

1. Хитозаннинг $\text{pH} < 7$ эриши/протонланиши
2. ХЗ/ГА суспензиясининг ҳосил бўлиши

3. Компонентларни интенсив аралаштириш билан ўзаро электростатик таъсир натижасида оралиқ комплекс ҳосил бўлиши
4. «*in situ*» шароитида ГА кристаллининг ўсиши
5. Эритмани нейтраллаш ва мақсадли маҳсулотни ажратиб олиш.



«*in situ*» шароитида X3/ГА композитлари ҳосил бўлишининг тахминий схемаси

Мазкур усул хитозан гидроксипатитнинг бошқариладиган морфология ва таркибли композитлар олишга имкон беради. X3/ГА композитларини ишлаб чиқариш усули учун лаборатория регламенти ишлаб чиқилган ва шунинг таъкидлаш кераки, бу усул юқори технологик ва қиммат ускуналарни талаб қилмайди ва республикада хом - ашё базаси мавжуд. Препарат нотоксиклиги, LD_{50} 5000 мг/кг эканлиги кўрсатилган. Республикада маҳаллий хом - ашёлар асосида олинадиган наноструктуралли X3/ГА препаратининг аналоглари мавжуд эмас, у ветеринарияда импорт ўрнини босувчи ва экспортга йўналтирилган препарат ҳисобланади.

ХУЛОСА

«*Bombyx mori* хитозанининг гидроксиапатит билан композитларининг синтези ва хоссалари» мавзусида фалсафа доктори (PhD) диссертацияси бўйича олиб борилган тадқиқотлар натижасида қуйидаги хулосалар тақдим этилди:

1. “*in situ*” ва “*ex situ*” шароитларида стехиометрик гексагонал кальций гидроксиапатит синтез қилишнинг экспресс усули ишлаб чиқилди. Эмиссион ярим микдорий спектрал таҳлил натижаларига кўра, танланган синтез шароитларида Ca/P-1,67 моль% нисбати сақланган.
2. Биргаликда чўктириш усулида олинган ХЗ/ГА *Bombyx mori* композитларининг таркиби, тузилиши ва хоссаларини бошқариш воситалари ишлаб чиқилган. Олинган ХЗ-ГА композитларининг структуравий, морфологик тавсифлари асосида $t = 40 \pm 2^\circ\text{C}$, 1 соат давомида, 1400 айлан/мин тезликда интенсив аралаштириш ва Ca/P-1,67 моль% да, барчасида ХЗ/ГА нанозаррачалари ҳосил бўлиши аниқланди, бу хитозан макромолекулаларининг барқарорлаштирувчи таъсирдан далолат беради.
3. Гидроксиапатитнинг дифрактограммаларида 2θ $26,48^\circ$, $27,29^\circ$, $30,21^\circ$, $32,42^\circ$, $32,92^\circ$, 34° ва $40,53^\circ$ соҳаларда унга хос бўлган характерли пиклар ҳосил бўлиши аниқланди. Дебай-Шеррер тенгламасига кўра, ГА кристалларининг ўртача ўлчами (30 нм) ва қаватлараро масофа аниқланди ва у маълумотлар базасидаги JCPDS-№-00-09-0432 гексогонал сингонияли ГА кристалларига мос келиши кўрсатилди.
4. ХЗ/ГА композитларини олишнинг оралиқ босқичларида хитозан макромолекуласи ва ГА ўртасидаги ўзаро таъсири функционал гуруҳлар орасидаги электростатик таъсирлашув туфайли юзага келиши аниқланди. Шунингдек, ХЗ/ГА-70:30 масса% да қуйи молекуляр анионлар ($-\text{OH}$, PO_4^{3-} , HPO_4^{2-}) поликатион ($-\text{NH}_3^+$) билан максимал даражада ўзаро таъсирлашади. “*in situ*” шароитида синтез 8 дан 36 соатгача давом этганда, заррачалар ўлчами кичрайиши, жумладан, нанозаррачалар ҳосил бўлиши (5-700 нм), “*ex situ*” шароитида эса майин дисперсли апатит микроразрачалари (38-110 мкм) ҳосил бўлиши аниқланди.
5. Паррандалар озуқа рационига 18,0 мг/кг ХЗ/ГА-70:30 масс.% кўшилганда, қон зардоби таркибидаги Ca/P нисбатини сақлагани аниқланди. ХЗ/ГА препарати қон таркибида Са ва Р макроэлементлари балансини самарали бошқариб, товукларда тирик вазн ва тухумдорлик самарадорлигининг ошишини рағбатлантиради ва ветеринария амалиётида товуклар рационига биокўшимча сифатида фойдаланиш тавсия этилди.
6. ХЗ/ГА *Bombyx mori* препаратининг ўткир токсиклиги бўйича тадқиқотлар унинг LD_{50} қиймати 5000 мг/кг дан катталиги ва у деярли токсик бўлмаган препаратларга мансублиги кўрсатилди. ХЗ/ГА ни олиш бўйича лаборатория регламенти ишлаб чиқилди ҳамда 1 кг препаратнинг нархи 650 000 сўм/кг ни ташкил қилиши ҳисобланди.

*Мазкур диссертация иши бажарилишида берган доимий эътиборлари ва қўллаб-қувватлаганлари учун ЎзРФА Полимерлар кимёси ва физикаси институти директори, академик Сайёра Шарафова Рашидовага ўз миннатдорчилигимни билдираман.

**НАУЧНЫЙ СОВЕТ DSc.27.06.2017.К/ФМ/Т.36.01
ПО ПРИСУЖДЕНИЮ УЧЕНЫХ СТЕПЕНЕЙ
ПРИ ИНСТИТУТЕ ХИМИИ И ФИЗИКИ ПОЛИМЕРОВ**

ИНСТИТУТ ХИМИИ И ФИЗИКИ ПОЛИМЕРОВ

ЭРГАШЕВ КАНДИЁР ХОРУН УГЛИ

**СИНТЕЗ И СВОЙСТВА КОМПОЗИТОВ ХИТОЗАНА *BOMBUX MORI* С
ГИДРОКСИАПАТИТОМ**

02.00.06 – Высокомолекулярные соединения

**АВТОРЕФЕРАТ ДИССЕРТАЦИИ ДОКТОРА ФИЛОСОФИИ (PhD)
ПО ХИМИЧЕСКАМ НАУКАМ**

Ташкент-2021

Тема диссертации доктора философии (PhD) зарегистрирован в Высшей аттестационной комиссии при Кабинете Министров Республики Узбекистан за B2020.2.PhD/K279.

Диссертация выполнена в Институте химии и физики полимеров

Автореферат диссертации на трёх языках (узбекский, русский, английский (резюме)) размещен на веб-странице Научного совета (polchemphys.uz) и Информационно-образовательном портале «ZiyoNet» (www.ziyo.net.uz).

Научный руководитель: **Вохидова Нойира Рахимовна**
доктор химических наук, старший научный сотрудник

Официальные оппоненты: **Рахманбердиев Гаппар**
доктор химических наук, профессор

Рафиков Адхам Салимович
доктор химических наук, профессор

Ведущая организация: **Национальный университет Узбекистана**

Защита диссертации состоится «___» _____ 2021 г. в _____ часов на заседании Научного совета DSc.2017.K/FM/T.36.01 при Институте химии и физики полимеров по адресу: 100128, г. Ташкент, ул. Абдулла Кадыри, 7^б. Тел. (99871) 241-85-94; факс: (99871) 241-26-61, e-mail: polymer@academy.uz.

С диссертацией можно ознакомиться в Информационно-ресурсном центре Института химии и физики полимеров за №____ (Адрес: 100128, г. Ташкент, ул. Абдулла Кадыри 7^б, Тел. (99871) 241-85-94)

Автореферат диссертации разослан «___» _____ 2021 года.
(протокол рассылки № ____ от _____ 2021 года).

С.Ш. Рашидова

Председатель научного совета по присуждению
ученых степеней, д.х.н., профессор, академик

М.М. Усманова

Ученый секретарь научного совета по присуждению
ученых степеней, к.х.н., старший научный сотрудник

А.А. Саримсаков

Председатель научного семинара
при научном совете по присуждению
ученых степеней, д.т.н., профессор

ВВЕДЕНИЕ (аннотация диссертации доктора философии (PhD))

Актуальность и востребованность темы диссертации. В мире возрастает потребность в препаратах на основе макроэлементов кальция и фосфора, составляющих опорную систему живых организмов, улучшающих их рост и развитие, а также против ослабления костей, остеопороза, кариеса и др. В связи с этим, получение безопасных, нетоксичных биопрепаратов на основе хитозана и его производных, содержащих кальций и фосфор для медицинской и ветеринарной практики является актуальной задачей.

В настоящее время в мире активно ведутся научные исследования по синтезу полимер-апатитовых композитов, изучению их физико-химических свойств и созданию на их основе новых видов перспективных лекарственных препаратов. В этом свете, принципиально важным является исследование фундаментальных основ получения композитов хитозана с гидроксиапатитом, особенностей их взаимодействия, установление химического состава и структуры, комплексное изучение их свойств, создание полимер-апатитных препаратов с антимикробными и иммуномодуляторными свойствами, необходимыми в поддержке баланса кальция и фосфора в живых организмах представляет фундаментально-прикладной интерес.

В Республике проводятся широкомасштабные мероприятия по созданию конкурентоспособной полимерной продукции на основе местного сырья и поддержке отечественных производителей, где особое внимание уделяется вопросам создания импортозамещающей и экспортоориентированной продукции. В Стратегии действия по дальнейшему развитию Республики Узбекистан¹ намечены задачи по «...производству готовой продукции с высокой добавленной стоимостью на базе глубокой переработки местных сырьевых ресурсов...». В связи с этим, особенно важны научные и практические исследования по применению композитов хитозана *Bombyx mori* с гидроксиапатитом в профилактике и лечении остеомалации и остеопороза, повышению эффективности яйценоскости и живой массы кур.

Данное диссертационное исследование в определенной степени служит выполнению задач, поставленных Указом Президента РУз №УП-4947 от 07 февраля 2017 года «О стратегии действий по дальнейшему развитию РУз», ПП РУз ПП-2789 от 17 февраля 2017 года «О мерах по совершенствованию деятельности АНРУз, организации НИР, управление и финансирование» и 12 августа 2020 года №ПП-4805 «О мерах по повышению качества непрерывного образования и результативности науки по направлениям химия и биология», а также другими нормативно-правовыми документами, принятыми в данной сфере.

Соответствие исследования с приоритетными направлениями развития науки и технологии в Республике. Данное исследование выполнено в соответствии с приоритетными направлениями развития науки и технологий в республике: VII. «Химические технологии и нанотехнологии».

¹Указ Президента Республики УзбекистанУП-4947 от 7 февраля 2017 года «О Стратегии действий по дальнейшему развитию Республики Узбекистан»

Степень изученности проблемы. Во многих странах мира стремительно увеличиваются научные исследования, направленные по синтезу композитов полимер-апатит, изучению их физико-химических и биоактивных свойств, а также внедрению препаратов в практику. N. Davidenko, A.R. Rozita, Q. Hu, J. Firdos, P. Thanaphat, M. Stepniewski, M. Ratajska, Z. Haiguang, A. Tampieri A.H. Гурин, В.В. Стариков и ряд научных школ внесли огромный вклад в развитие научного направления по синтезу композитов гидроксиапатита хитозана и их применению в различных отраслях. Следует отметить научные исследования V. Jayachandran, M.L. Jucelia, A.I. Шайхалиев, L. Pighinelli и др. ученых по выявлению механизма химического взаимодействия ионов Ca^{2+} с полимерной матрицей.

В нашей Республике в развитие и решение научных проблем в этой области внесли огромный вклад акад. С.Ш. Рашидова, акад. С.С. Негматов и их научная школа, д.т.н., проф. Н.Р. Ашуров и др. ученые.

До настоящей работы некоторые аспекты химического взаимодействия компонентов, такие как влияние молекулярно-массовых характеристик хитозана *Bombyx mori* и массового отношения хитозан/гидроксиапатит на состав, морфологию и свойства композитов являлись малоизученным направлением. Фундаментальные исследования в этой области открывают перспективы в создании нетоксичных полимерных препаратов для ветеринарии.

Связь диссертационного исследования с планами научно-исследовательских работ научно-исследовательского учреждения, где выполнена диссертация. Диссертационная работа была выполнена в соответствии с научно-исследовательскими планами Института химии и физики полимеров АН РУз в рамках фундаментального проекта: ОТ-Ф7-01-«Нанополимерные системы, роль кинетических аспектов и электронного строения в создании материалов со специальными свойствами» (2017-2020 гг.).

Целью исследования является синтез композитов хитозана *Bombyx mori* (ХЗ) с гидроксиапатитом кальция (ГА) с регулируемым составом, изучение их физико-химических и биологически активных свойств, а также возможности их применения в ветеринарной практике.

Задачи исследования:

синтез и идентификация стехиометричного гидроксиапатита кальция в условиях “*in situ*” и “*ex situ*”, изучение его взаимодействия с макромолекулой ХЗ в водных растворах;

синтез композитов ХЗ *Bombyx mori* и ГА методом совместного осаждения в условиях “*in situ*”, исследование влияния соотношений полимер/апатит и Ca/P на химический состав, размер частиц и свойств гидроксиапатитов;

исследование структурных, морфологических характеристик, и биологически активных свойств полученных наноструктурных композитов ХЗ/ГА;

разработка инструментов регулирования состава, структуры и свойств композитов ХЗ *Bombyx mori* и ГА.

Объектами исследования являются образцы хитозана *Bombyx mori*, гидроксиапатит кальция и композиты на их основе.

Предмет исследований - изучение оптимальных условий синтеза композитов ХЗ/ГА с регулируемым составом и свойствами, а также закономерностей их взаимодействия.

Методы исследования. Используются элементный анализ, УФ-спектроскопия, ИК-Фурье, РСА, DLS, СЭМ, АСМ, кондуктометрическое и потенциометрическое титрования, вискозиметрия, теоретические расчеты и др. физико-химические методы исследований.

Научная новизна:

методом совместного осаждения получены наноструктурированные композиты с регулируемым составом при варьировании соотношений ХЗ/ГА масс.%;

первые выявлены оптимальные параметры синтеза композитов ХЗ, полученных в условиях “*in situ*” и разработаны инструменты регулирования их состава;

первые на основе экспериментальных и теоретических методов исследований предложена предварительная схема взаимодействия макромолекул хитозана с гидроксиапатитом кальция;

установлена взаимосвязь между соотношением ХЗ/ГА масс.% и их биологически активными свойствами.

Практические результаты исследования заключается в следующем:

установлен химический состав гидроксиапатита хитозана *Bombyx mori* с эффективными биоактивными свойствами и разработан лабораторный регламент получения;

показано, что LD_{50} препарата ХЗ/ГА составляет 5000 мг/кг и может быть применен в ветеринарной практике для повышения живой массы и яйценоскости кур.

Достоверность результатов исследований подтверждена химическими, физическими и физико-химическими методами анализа. Подтверждением достоверности полученных результатов исследований служит их апробация на республиканских и международных конференциях, а также их публикация в рецензируемых научных изданиях. Полученные экспериментальные результаты корректны, воспроизводимы и не противоречат данным, полученным другими исследователями.

Научная и практическая значимость результатов исследования заключается в выявлении взаимосвязи «синтез-структура-свойства» полимерных композитов. Показано, что получение стехиометрического ГА в условиях “*in situ*” и “*ex situ*” зависит от продолжительности синтеза, интенсивности перемешивания, массового соотношения ХЗ/ГА и Са/Р, а также от условий сушки композитов.

Практическая значимость результатов исследования заключается в разработке способа получения полимерных композитов с регулируемым составом и размером наночастиц. Полученный композит – ХЗ/ГА отличается

повышенной биологической активностью по сравнению с аналогами и рекомендован к применению для повышения живой массы и яйценоскости кур.

Внедрение результатов исследования. Согласно результатам исследования, связанным с получением нанокompозитов хитозан/гидроксиапатит, обладающими высокой биологической активностью выявлено, что:

препараты на основе хитозан и гидроксиапатита кальция были внедрены на опытной ферме Самаркандского института ветеринарной медицины для повышения яйценоскости кур и поддержания кальциево-фосфорного баланса у цыплят (Справка №02/23-967 от 31 мая 2021 г. Государственного комитета ветеринарии и животноводства). Это способствовало разработке способа получения гидроксиапатита хитозана *Bombyx mori*, который является импортозамещающим и экспортоориентированным биопрепаратом;

при получении хитозановых пленок и его производных в рамках проекта ФЗ 2019 081633 «Синтез хитина и хитозана на основе местных пчел *Apis Mellifera* и получение биоразлагаемых пленок на их основе» были использованы методы получения пленок на основе хитозана *Bombyx mori*. (Справка №89-03-2136 от 18 мая 2021 г. Министерства высшего и среднего специального образования). В результате использованы методы получения эластичных биоразлагаемых хитозановых пленок, которые эффективно разлагаются в физиологических растворах.

Апробация результатов исследования. Результаты исследований апробированы на 3 международных и 8 республиканских конференциях.

Опубликованность результатов исследования. По теме диссертации опубликовано 15 научных работ, 4 статьи, из них 2 в республиканских и 2 в зарубежных журналах, рекомендуемых Высшей аттестационной комиссией Республики Узбекистан для публикации основных научных результатов диссертации доктора философии (PhD).

Структура и объем диссертации. Диссертация состоит из введения, трех глав, заключения, списка цитируемой литературы и приложений. Объем диссертации составляет 116 страниц, включая 48 рисунков, формул и 20 таблиц.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИИ

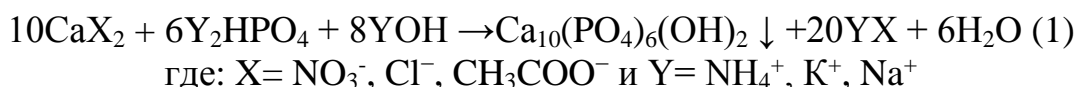
Во введении аргументируется актуальность выбранной темы, формируется научная проблема, определяется цель диссертационной работы и решаемые задачи, степень изученности темы в научной литературе. Показано соответствие исследования приоритетным направлениям развития науки и технологий Республики Узбекистан, излагаются научная новизна работы и достоверность полученных результатов, раскрываются научно-практическая значимость полученных результатов, их внедрение в практику, а также сведения об опубликованных работах и структуре диссертации.

В первой главе диссертации - «**Композиты на основе природных полимеров с гидроксиапатитом. Состояние проблемы**» (обзор литературы) изложены результаты сравнительного анализа научной литературы по композитам полимер/ГА. Систематизированы результаты исследований по получению полимерных композитов ГА, способам их синтез и состава, физико-химическим свойствам и применению препаратов на их основе в живых организмах. В связи с этим, были определены основные задачи исследования по методам получения композитов ХЗ/ГА и возможности их применения в ветеринарной практике.

Во второй главе диссертации под названием «**Объекты, материалы и методы исследования хитозана *Bombyx mori*, гидроксиапатита и их композитов**» приведены данные по получению ХЗ, ГА и композитов на их основе, а также физико-химическим методам исследования их свойств.

В третьей главе диссертации «**Структура и физико-химические свойства хитозана *Bombyx mori*, гидроксиапатита кальция и их композитов**» приведены результаты исследований по получению ГА в условиях «*in situ*» и «*ex situ*», о влиянии хитозана *Bombyx mori* (ХЗ) на состав, размер частиц и физико-химические, биологически активные свойства композитов ХЗ/ГА.

Согласно многочисленным исследованиям, реакция получения высокодисперсного порошка гидроксиапатита протекает по следующей схеме:



Взаимодействие солей кальция с фосфатами и получение тех или иных продуктов реакции зависит от pH раствора, температуры, продолжительности реакции, а также от мольного и массового соотношения Ca/P в реакционной системе. Образование гидроксиапатита происходит в течение нескольких минут и при относительно низкой температуре <50°C в течение длительного времени в процессе перекристаллизации аморфного фосфата кальция. В итоге формируется нестехиометрический гидроксиапатит кальция (ГА) – Ca_{10-x}(HPO₄)_x(PO₄)_{6-x}(OH)_{2-x}, где значение x зависит от условий синтеза.

Образованный осадок выделен декантацией и лиофильно высушен. Полученный порошок исследован элементным анализом и рентгеноструктурным анализом (рис. 1). Результаты XRDA анализа ГА показывают, что при 2θ 26,48° (002), 27,29° (210), 30,21° (210), 32,42° (300), 32,92° (202) и 40,53° (310) наблюдаются характерные пики гидроксиапатита. Особенно, пики в областях 2θ 30-34° (211, 212, 300), являются характеризующимися пиками, соответствующие межплоскостным расстояниям ГА с гексагональной сингонией (JCPDS-№-00-09-0432). По формуле Дебая-Шеррера $D=0,89\lambda/(\beta_{1/2}\cos\theta)$ рассчитан средний размер кристаллитов который составляет 30 нм.

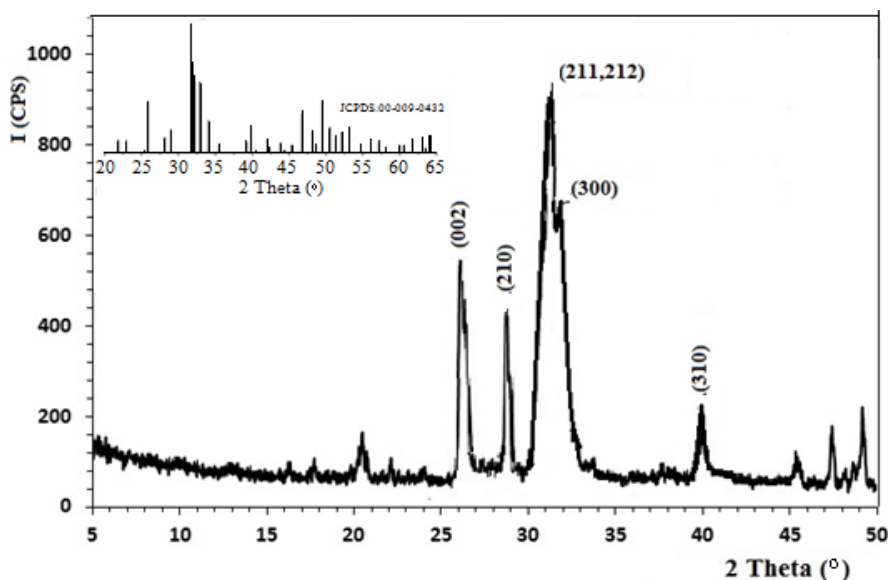


Рис. 1.
Дифрактограмма
гидроксиапатита
кальция

Влияние продолжительности синтеза на формирование гидроксиапатита кальция. Синтез проводили при интенсивном перемешивании в течение 1 часа со скоростью 1400 об/мин при температуре $40 \pm 2^\circ\text{C}$, исходное соотношение Ca/P 1,35 и 1,67 моль.%. Синтезированные образцы гидроксиапатита кальция и их композитов ХЗ/ГА исследованы методом эмиссионного полуколичественного спектрального анализа: МП 003:2015 (V категория точности). Настоящая методика распространяется на руды и минералы для определения массовых долей 54 элементов методом эмиссионного полуколичественного спектрального анализа в диапазонах содержаний от 1×10^{-5} до 3%.

Известно, что получение стехиометрического гексагонального ГА является продолжительным процессом, который требует нескольких суток. В связи с этим, поиск путей сокращения продолжительности синтеза и разработка способа синтеза нанокристаллического ГА в присутствии полимеров представляет научный интерес. Синтез ГА проведен в условиях «*ex situ*» (рис.2)

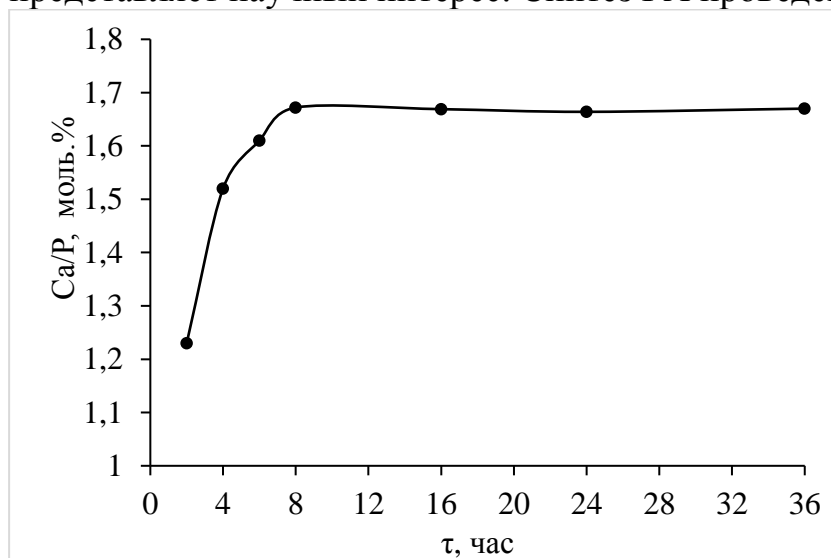


Рис. 2. Влияние
продолжительности синтеза
на формирование
гидроксиапатита кальция

Результаты показывают, что в течении 0-8 часов при исходном соотношении Ca/P-1,67 моль.%, в полученных образцах соотношение Ca/P достигает от 1,23 до 1,60 моль.%. После 8 часов образуются образцы гидроксиапатита, содержащие в своем составе Ca/P-1,67 моль.% и при

дальнейшем повышении времени синтеза до 36 часов это соотношение не меняется.

Результаты АСМ-исследования морфологии нанопорошков ГА, полученных при Са/Р-1,67 моль.% показывают, что по топографическому снимку в выбранных условия синтеза ($t=40^{\circ}\text{C}$, $\text{pH}=11$, $\tau=8$ часов) образуются мелкодисперсные наночастиц ГА с размерами от 50 до 300 нм и агрегаты до 6 мкм.

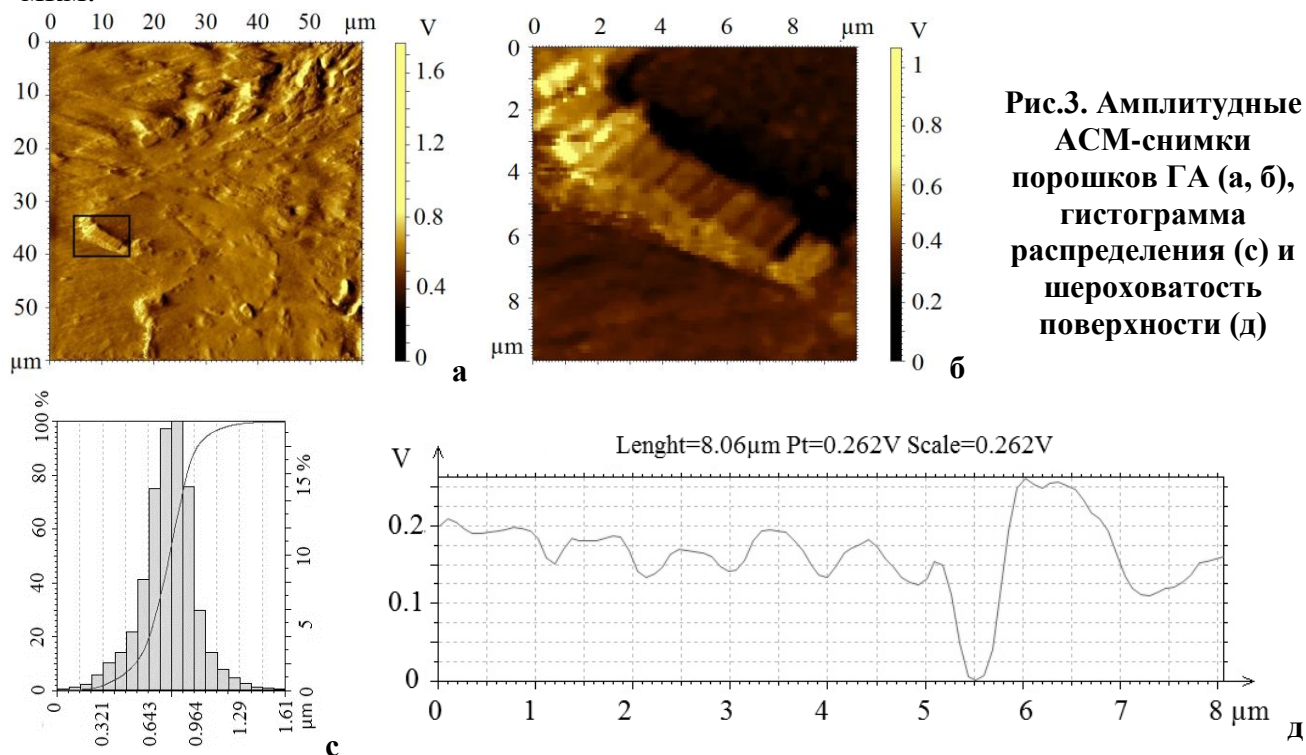


Рис.3. Амплитудные АСМ-снимки порошков ГА (а, б), гистограмма распределения (с) и шероховатость поверхности (д)

Выявлено, что в системе формируются частицы пластинчатой формы с дефектами (а, б). Обнаружено, что нанопластинки расположены упорядоченно и формируют агрегаты размерами до 10 мкм. По шероховатости видно, что пластинки имеют дефекты (д, при 5,5 μm). Эти данные согласуются с литературными данными.

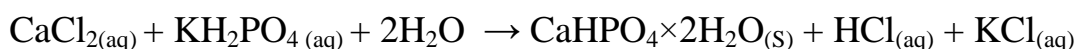
Получение композитов ХЗ/ГА варьированием условий синтеза в условиях «in situ». Композиты получены путем добавления в 2% уксуснокислый раствор хитозана *Bombyx mori* водных растворов CaCl_2 и KH_2PO_4 при постоянном соотношении Са/Р=1,67-1,35 моль.%. При $40\pm 2^{\circ}\text{C}$ и интенсивном перемешивании со скоростью 1400 об/мин в течение 1 часа раствор солей смешивается с раствором хитозана при массовых соотношениях: от 90÷10 до 10÷90%. Гранулы ХЗ-ГА получены капельным осаждением целевого продукта с 6%-ным раствором NaOH. Полученные гранулы ХЗ-ГА промывают бидистиллированной водой до $\text{pH}=7$, высушивают до постоянной массы в лиофильной сушилке марки *ALPHA 1-2 LD plus* (Германия).

Из результатов видно, что с повышением содержания ГА в реакционной смеси pH раствора незначительно снижается от 3,10 до 2,80. Вероятно, это связано с выделением кислоты при взаимодействии солей кальция и калия:

Таблица 1

Влияние соотношении компонентов на состав композита хитозана *Bombux mori* с гидроксиапатитом (ХЗ-ГА); ХЗ (ММ=200000, СДА=85%), t=40±2 °С

№	Соотношение ХЗ:ГА, масс. %	ХЗ, г	ГА, г	рН раствора ХЗ (СН ₃ СООН) – ГА (Н ₂ О)	N _{общ} , %	Ca ²⁺ , %	Зольность*, %	Зольность, %
		Исходное соотношение Са/Р=1,67 моль. %						
1	ХЗ	1	-	3,26	8,27	-	3,62	-
2	ГА	-	1	4,72	-	20,15	100	60
3	90:10	0,9	0,1	3,10	7,12	1,98	13,01	6,02
4	80:20	0,8	0,2	3,09	6,71	3,83	27,74	12,1
5	70:30	0,7	0,3	3,08	5,55	5,89	36,45	18,2
6	60:40	0,6	0,4	3,06	4,60	7,23	41,59	24,4
7	50:50	0,5	0,5	2,97	4,10	9,16	59,85	30,9
8	40:60	0,4	0,6	2,91	3,13	10,60	61,20	36,6
9	30:70	0,3	0,7	2,84	2,89	12,68	68,60	42,5
10	20:80	0,2	0,8	2,82	2,50	15,07	76,61	48,4
11	10:90	0,1	0,9	2,80	1,21	17,55	95,21	54,4



С уменьшением содержания ХЗ в реакционной смеси закономерно снижается содержание общего азота. Уменьшение содержания общего азота от 7,12 до 1,21% по сравнению с исходным хитозаном (N_{общ}=8,27%) приводит к уменьшению растворимости ХЗ и снижению растворимости целевого продукта.

С увеличением содержания ионов кальция (Ca²⁺) в исходной реакционной смеси от 10 до 90 масс.%, его содержание в композите увеличивается от 1,98 до 17,55%, так же повышается зольность композитов в диапазоне 13,01÷95,21% соответственно. При Ca²⁺>50% в реакционной смеси образуются малорастворимые композиты, что представляет прикладной интерес в ветеринарной и медицинской практике в получении костных имплантов.

Изучение влияния соотношений ХЗ:ГА на размер формирующихся частиц в условиях «in situ» и «ex situ». Формирование гидроксиапатита кальция и получение на его основе композитов, зависит от различных факторов, таких как скорость и продолжительность перемешивания, время выдержки реакционной системы в щелочи, температура синтеза, соотношение Са/Р и др. Из литературы известно, что для формирования стехиометрического ГА необходимо минимум 2 суток.

Нами обнаружено, что время выдержки реакционной системы в щелочи и проведение процесса в условиях «in situ» заметно влияют на мольное соотношение Са/Р в композитах и на их размерные характеристики. Эти факторы являются основными, так как свойства этих композитов в итоге зависят от содержания Са/Р и от их размера. В связи с этим, нами изучено влияние перечисленных факторов (табл. 2).

Таблица 2

Влияние продолжительности синтеза на формирование ГА в условиях «*ex situ*» и «*in situ*». ММ (ХЗ)= 140×10^3 , СДА(ХЗ)=82%, Са/Р=1,35 и 1,67 моль.%, τ -3 часов

№	Образцы	1	2	3	4	5
		Са	Р	К	Na	Са/Р, моль.% в композите
		массовая доля в %				
Исходное количество Са/Р в реакционной среде составляет 1,67 моль.%						
1	ГА	19	12	<0,1	4	1,23
2	ХЗ/ГА 20:80	12	6	<0,1	0,1	1,60
3	ХЗ/ГА 50:50	8,5	4	<0,1	0,1	1,65
4	ХЗ/ГА 70:30	6	3	<0,1	0,1	1,60
Исходное количество Са/Р в реакционной среде составляет 1,35 моль.%						
7	ХЗ/ГА 20:80	12	7,1	<0,1	0,1	1,36
8	ХЗ/ГА 50:50	8	4,6	<0,1	0,08	1,40
9	ХЗ/ГА 70:30	6	3,5	<0,1	0,06	1,38
10	ХЗ/ГА 80:20	3,9	2,5	0,1	0,08	1,26

Результаты показывают, что в условиях «*ex situ*» и продолжительности синтеза 3 часа, соотношение Са/Р в ГА составляет 1,23 моль.%, а в условиях «*in situ*» (в присутствии биополимера хитозана) соотношение Са/Р составляет 1,60-1,65 моль.%. Т.е., присутствие ХЗ стимулирует формирование гидроксиапатита кальция, однако, все-таки не образуются образцы гексагонального апатита. При исходном количестве Са/Р-1,35 моль.%, в течение 3 ч формируются апатиты аморфного типа с содержанием Са/Р- $1,33 \pm 0,06$ моль.%. Возможно, это связано с образованием растворимых солей кальция и фосфатов.

Нами изучено влияние продолжительности синтеза ГА в условиях «*ex situ*» и «*in situ*» при исходном соотношении Са/Р=1,67 моль.% (табл. 3). Результаты свидетельствуют, что при интенсивном перемешивании со скоростью 1400 об/мин, практически во всех образцах, полученных в течении 8-16-24-36 часов, соотношение Са/Р составляет 1,67 моль.%, как в присутствии, так и в отсутствии полимера. Содержание металлов, указанных в табл. 3., допускаются в составе гидроксиапатита кальция в приведенных концентрациях. Таким образом, независимо от соотношений ХЗ/ГА нам удалось получить образцы кристаллического стехиометрического ГА, как в условиях «*ex situ*», так и в условиях «*in situ*». Синтез композитов с заданными свойствами, разработка инструментов регулирования их состава и структуры представляет фундаментально-прикладной интерес.

Нами синтезирован и идентифицирован стехиометрический гексагональный гидроксиапатит кальция при Са/Р-1,67 моль.%. Разработан

новый способ экспресс синтеза ГА в условиях «*in situ*» и «*ex situ*» и обнаружено, что в присутствии макромолекул ХЗ формируются наночастицы.

Таблица 3

Влияние продолжительности синтеза на формирование ГА в условиях «*ex situ*» и «*in situ*». ММ (ХЗ)= 200×10^3 , СДА(ХЗ)=80%, Са/Р=1,67 моль.%

№	Образцы	1	2	3	4	5
		Са	Р	Na	К	Са/Р, моль%
		массовая доля в %				
1	ГА (8 ч.)	16,8	7,8	0,1	<0,1	1,672
2	ХЗ/ГА 20:80 8	15,5	7,2	0,4	<0,1	1,671
3	ХЗ/ГА 50:50 8	9,25	4,3	0,06	<0,1	1,670
4	ХЗ/ГА 70:30 8	6,88	3,2	0,01	<0,1	1,669
5	ГА (16 ч.)	17,2	8	0,06	<0,1	1,669
6	ХЗ/ГА 20:80 16	15,53	7,22	0,05	<0,1	1,670
7	ХЗ/ГА 50:50 16	10,75	5	0,05	<0,1	1,669
8	ХЗ/ГА 70:30 16	7,7	3,6	<0,01	<0,1	1,661
9	ГА (24 ч.)	18	8,4	0,3	<0,1	1,664
10	ХЗ/ГА 20:80 24	16,13	7,5	0,15	<0,1	1,670
11	ХЗ/ГА 50:50 24	10,92	5,08	0,03	<0,1	1,669
12	ХЗ/ГА 70:30 24	7,74	3,6	0,02	<0,1	1,670
13	ГА (36 ч.)	18,28	8,5	0,2	<0,1	1,670
14	ХЗ/ГА 20:80 36	16,15	7,5	0,1	<0,1	1,672
15	ХЗ/ГА 50:50 36	10,75	5	0,03	<0,1	1,669
16	ХЗ/ГА 70:30 36	7,85	3,65	0,02	<0,1	1,670

Известно, что частицы стехиометрического гексагонального ГА формируются в течение 24-48 часов. Эмиссионным элементным анализом, рентгеноструктурным, микроскопическими, спектральными методами установлено, что при интенсивном перемешивании со скоростью 1400 об/мин, практически во всех образцах ХЗ/ГА, полученных в течение 8-16-24-36 часов, в системе формируется стехиометрический ГА, т.е. соотношение Са/Р составляет 1,67 моль.% как в условиях «*ex situ*», так и в условиях «*in situ*». Показано, что разработанный способ позволяет получать нанокomпозитов хитозана гидроксиапатита с регулируемым составом, морфологии, кристалличности.

Исследование размерных характеристик частиц синтезированных образцов ГА и композитов ХЗ/ГА. Результаты DLS-исследований показывают, что размеры частиц ГА отличаются в зависимости от продолжительности синтеза, в растворах ГА, синтезированных при 8-16-24-36 часов, наблюдаются субмикро- и крупнокристаллические монодисперсные частицы. Отметим, что образцы ГА представляют собой весьма тонкий порошок средней крупности (39-110 мкм) (рис. 4).

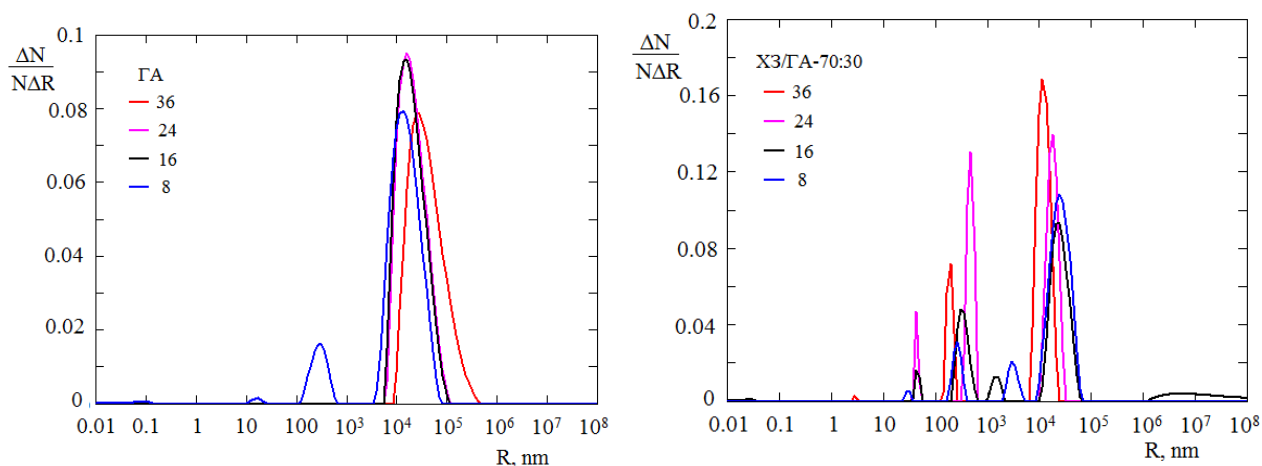


Рис. 4. Влияние продолжительности синтеза на размеры частиц гидроксиапатита в присутствии и отсутствии хитозана

Видно, что с повышением времени синтеза частицы ГА укрупняются от 38 мкм до 110 мкм, возможно, это объясняется агломерацией частиц минерала. При проведении синтеза в условиях «*in situ*» независимо соотношений ХЗ/ГА, в системе формируются наноразмерные частицы от 20 нм до 720 нм, так же интервал размера микрочастиц сужаются в 2-3 раза. Следует отметить, что в присутствии ХЗ увеличивается дисперсность частиц.

В условиях «*ex situ*», т.е. в отсутствие ХЗ, с повышением продолжительности времени синтеза размер частиц увеличивается, возможно, это связано с агломерацией частиц ГА. В то же время, в условиях «*in situ*» присутствие хитозана приводит к формированию частиц в диапазоне вплоть до нм. Следует отметить, что в отличие от «*ex situ*», в условиях «*in situ*» повышение времени синтеза приводит к уменьшению размера частиц, что является важным.

Результаты рентгеноструктурных исследований макромолекул ХЗ показывают, что характерные пики появляются при 2θ 10° и 20° . При 2θ 25° , 27° , 28° , $31,5^\circ$, 32° , 33° , 39° и 20° обнаружены интенсивные пики кристаллов апатита, что хорошо согласуется с литературными данными (рис. 5).

Следует отметить, что при получении гидроксиапатита ХЗ наблюдается практически полное исчезновение характерных пиков ХЗ. Также повышение содержания апатита в композитах приводит к появлению новых пиков, характерных для ГА в области: 2θ $30-50^\circ$, где при 2θ $31,5-34^\circ$ и 37° возрастает интенсивность пиков. Так же с повышением количества апатита в полимере (10→90 масс.%) растворимость композитов уменьшается. Возможно, это связано с введением апатита кальция в макромолекулу ХЗ, что приводит к увеличению степени кристалличности композитов.

Согласно формуле Дебая-Шеррера рассчитаны некоторые параметры кристаллитов композитов ХЗ/ГА с масс.% 80:20, 50:50, 70:30, 20:80. (табл. 4).

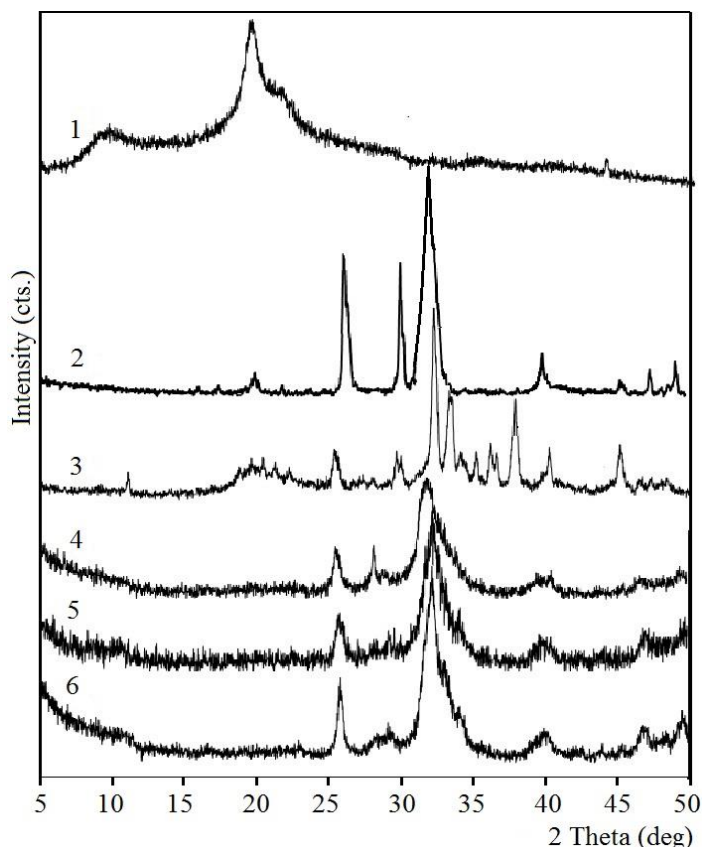


Рис. 5. Дифрактограмма образцов: 1) X3 2) ГА 3) X3/ГА-80:20 4) X3/ГА-50:50 5) X3/ГА-30:70 6) X3/ГА-20:80 масс.%. Са/Р=1,67 моль.%

Расчеты показывают, что размеры кристаллитов в композитах составляет от 6,9 до 20,4 нм. Также обнаружено, что с повышением содержания X3 в композите, соответственно увеличивается размер частиц. В рентгеноструктурных кривых существуют все соответствующие пики ГА при $2\theta=26,08^\circ(002)$, $31,88^\circ(211)$, $32,98^\circ(112)$, $33,5^\circ(300)$, $39,88^\circ(310)$.

Таблица 4
Некоторые параметры кристаллитов наночастиц X3/ГА 80:20, 50:50, 70:30, 20:80 масс.%

Образцы	X3/ГА-80:20			X3/ГА-50:50			X3/ГА-30:70			X3/ГА-20:80		
Индексы Мюллера	112	300	310	002	112	310	002	112	310	002	211	310
$2\theta, ^\circ$	32,4	33,5	38,0	25,8	32,2	40	26,1	32,3	39,9	25,8	32,1	39,8
d, nm	2,75	2,67	2,36	3,44	2,77	2,24	3,42	2,76	2,25	3,44	2,78	2,26
β , radian	0,00	0,00	0,00	0,01	0,02	0,01	0,01	0,02	0,02	0,01	0,02	0,01
D, nm	20	20,4	20,7	12,8	5,0	8,6	10	5,1	5,6	12,8	5,9	8,5
$D_{\text{сред.}}$ nm	20,4			8,8			6,9			9		

В ИК-спектре X3 наблюдается широкая полоса в области $3368-3289 \text{ см}^{-1}$ волновых чисел, которая относится к валентным колебаниям $-\text{OH}$ и $-\text{NH}_2$ -групп, а также при $2921-2877 \text{ см}^{-1}$ проявляются колебания $-\text{CH}_2$ групп (рис. 6). В области $1653-1575 \text{ см}^{-1}$ наблюдаются деформационные колебания NH_2 -групп, а в области $1423-1321 \text{ см}^{-1}$ $-\text{OH}$, $-\text{CH}$ -групп, при $1150-1070 \text{ см}^{-1}$ проявляются валентные колебания эфирных связей $-\text{C}-\text{O}-\text{C}-$.

Структура полос в областях $1700-920 \text{ см}^{-1}$ для образцов X3 и X3-ГА существенно различается. Следует отметить, что ИК-спектры всех полученных образцов X3-ГА идентичны и характеризуются полосами поглощения при $1150-$

920 и 561-602 cm^{-1} , относящимся к антисимметричным валентным и деформационным колебаниям связей P-O в фосфатной группе (PO_4^{3-}).

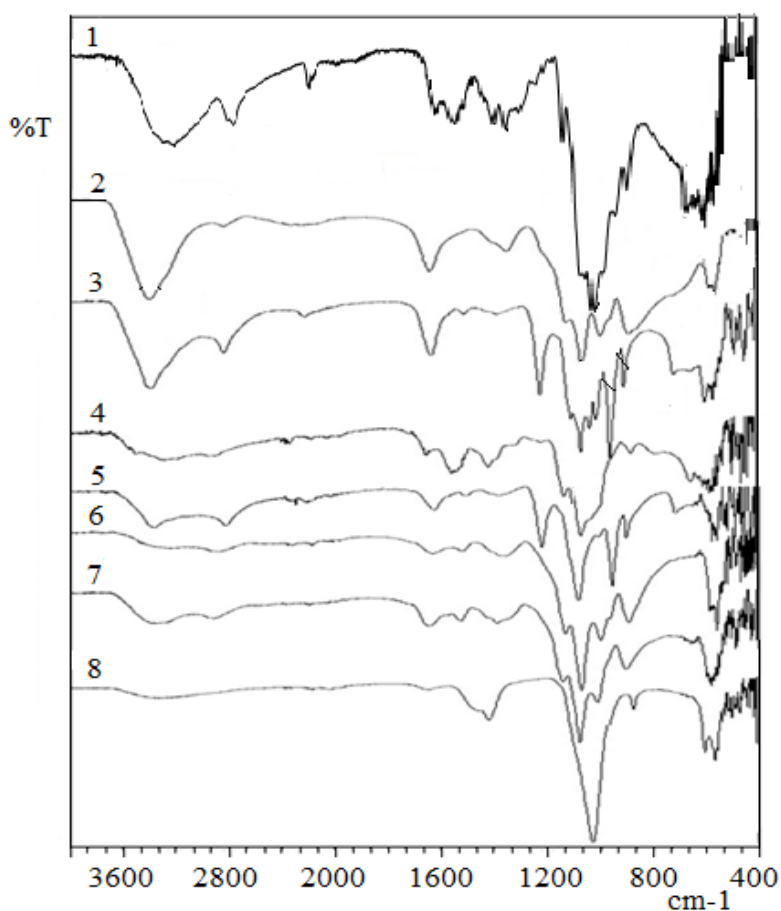


Рис. 6. ИК-спектры образцов 1) ХЗ. 2) ГА; 3) ХЗ/ГА-10:90; 4) 30:70; 5) 40:60; 6) 60:40; 7) 70:30; 8) 90:10 масс.%

Известно, что ХЗ и его производные обладают способностью образовывать хелатные соединения с ионами металлов. Образованию хелатного соединения и связи между Ca^{2+} и хитозаном может способствовать депротонирование аминогрупп хитозана. Однако учитывая низкую склонность ионов Ca^{2+} на комплексообразование с

хитозаном, можно предполагать, что в выбранных условиях синтеза при $\text{pH} > 7$ получены именно композитные материалы ХЗ - гидроксиапатит кальция.

Влияние продолжительности процесса на морфологические характеристики композитов гидроксиапатита хитозана Bombyx mori. Повышение степени кристалличности (СК) образцов ГА в присутствии ХЗ показывает, что в условиях «*in situ*» формируются кристаллиты ГА. Изучением морфологии ХЗ/ГА установлено, что при продолжительности времени синтеза до 8 ч образуются частицы от 200 до 600 нм со средним размером 430 нм (Рис. 7).

Следует отметить, что при 16 часов продолжительности синтеза образуются частицы от 100 до 300 нм, где средний размер составляет 300 нм. Увеличение времени синтеза до 24 ч приводит к сужению размера частиц от 150 до 350 нм, при среднем размере 273 нм. Так же в течение синтеза до 36 ч формируются частицы от 200 до 400 нм, средний размер которых составляет 300 нм.

Анализ формирования НЧ в течение 8-36 ч показывает, что с повышением продолжительности времени кристаллизации ГА, относительно сужается интервал размера частиц. Относительное увеличение размера, возможно, связано с их агломерацией. По шероховатостям поверхностей видно, что

активная поверхность образцов повышается в связи с уменьшением размера кристаллов.

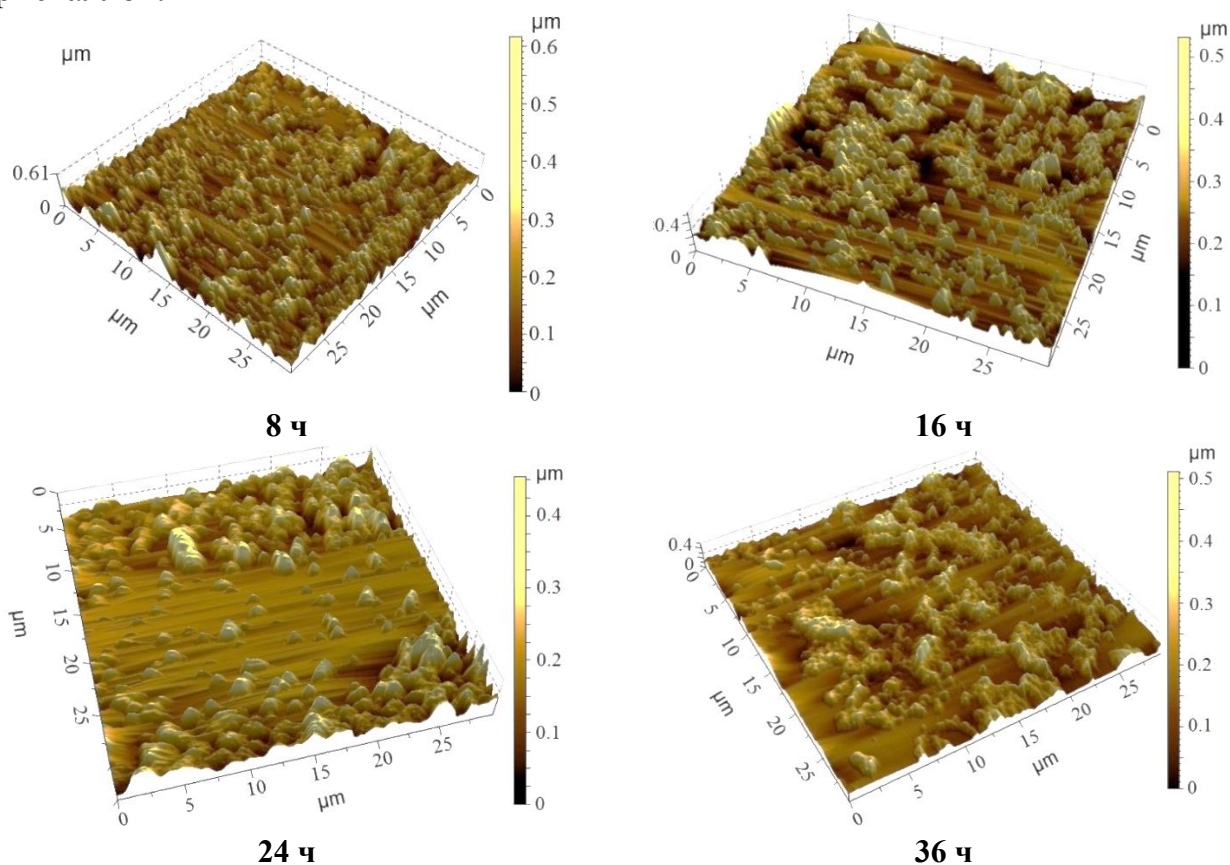


Рис. 7. Фазовые АСМ-снимки ХЗ/ГА-70:30 масс.% при 8, 16, 24 и 36 ч

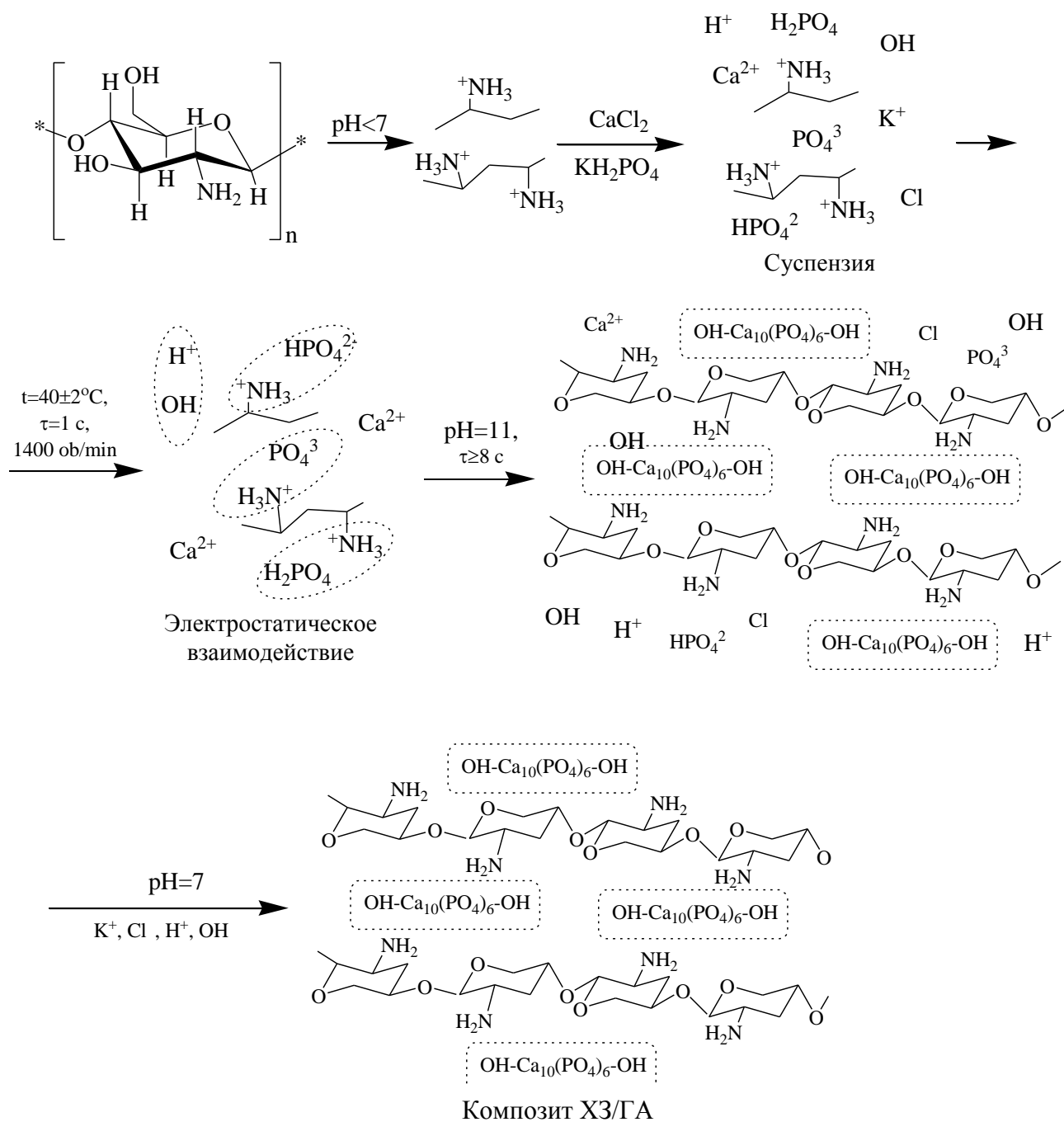
Теоретический аспект взаимодействия хитозана с гидроксиапатитом

Исследован теоретический аспект взаимодействия ХЗ с гидроксиапатитом при формировании композита в условиях “*in situ*”. На наш взгляд, в растворах ХЗ и ГА, наличие ионов кальция, фосфатных, гидро- и дигидрофосфатных ионов, а также аминогрупп $-\text{NH}_3^+$ способствуют на формировании электростатических связей между поликатионом и низкомолекулярным противоионами. В свою очередь, наличие $-\text{OH}$ групп в структуре ХЗ и ГА приводит к образованию Н-Н связей.

Формирование композита условно выделили на следующие этапы:

1. Растворение ХЗ при $\text{pH} < 7$ /протонирование хитозана.
2. Образование суспензии ХЗ/ГА.
3. Образование промежуточных комплексов с помощью электростатических взаимодействий компонентов при интенсивном перемешивании.
4. Рост кристалла ГА в условиях «*in situ*».
5. Нейтрализация раствора и выделение целевого продукта.

Данный способ получения способствует получению композитов ХЗ/ГА с регулируемым составом и морфологией.



Предварительная схема формирования композитов X3/ГА в условиях “in situ”

Таким образом, нами разработан лабораторный регламент на способ получения композитов X3/ГА и следует отметить, что данный метод весьма технологичен и не требует дорогостоящих оборудований и в Республике имеется сырьевая база. Показано, что препарат не токсичен, LD_{50} составляет 5000 мг/кг. Отечественный наноструктурный препарат X3/ГА в Республике не имеет аналогов, является импортозамещающим и экспортоориентированным препаратом для ветеринарии.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

на основе проведенных исследований по диссертационной работе на соискание ученой степени доктора философии (PhD) на тему: «Синтез и свойства композитов хитозана *Bombyx mori* с гидроксиапатитом» сформулированы следующие выводы:

1. Разработан экспресс метод синтеза стехиометрического гексагонального гидроксиапатита кальция, как в условиях “*in situ*”, так и в условиях “*ex situ*”. По результатам эмиссионного полуколичественного спектрального анализа установлено, что в выбранных условиях синтеза композитов ХЗ/ГА *Bombyx mori* сохранялось соотношение Са/Р-1,67 моль%.
2. Разработаны инструменты регулирования состава, структуры и свойств композитов ХЗ/ГА *Bombyx mori*, полученных методом совместного осаждения. На основе структурных, морфологических характеристик полученных композитов ХЗ-ГА выявлено, что при интенсивном перемешивании со скоростью 1400 мин/об и Са/Р-1,67 моль%, $t=40\pm 2^\circ\text{C}$, $\tau=1$ ч во всех соотношениях ХЗ/ГА формируются наноразмерные частицы, свидетельствующие о стабилизирующем эффекте макромолекул ХЗ.
3. Обнаружено, что в дифрактограммах ГА наблюдаются соответствующие характерные пики при 2θ $26,48^\circ$, $27,29^\circ$, $30,21^\circ$, $32,42^\circ$, $32,92^\circ$, 34° и $40,53^\circ$. По формуле Дебая-Шеррера рассчитаны средний размер кристаллов ГА (33 нм) и межплоскостные расстояния, которые были идентичны с кристаллами ГА гексагональной сингонии в базе данных JCPDS-№-00-09-0432.
4. Установлено, что в промежуточном этапе взаимодействия макромолекул ХЗ с ГА, происходит за счет электростатических взаимодействий между их противоположно заряженным функциональным группам. Обнаружено, что при ХЗ/ГА=70:30 масс.% низкомолекулярные противоионы ($-\text{OH}$, PO_4^{3-} , HPO_4^{2-}) максимально взаимодействуют с поликатионом ($-\text{NH}_3^+$). Выявлено, что во время синтеза от 8 до 36 ч в условиях “*in situ*” размер частиц сужается, в частности, формируются наночастицы (5-700 нм), так как в условиях “*ex situ*” образуются мелкодисперсные микрочастицы апатита (38-110 мкм).
5. Обнаружено, что при добавлении в рацион цыплят 18,0 мг/кг ХЗ/ГА-70:30 масс.%, соотношение Са/Р сохранялось в сыворотке. Показано, что препарат ХЗ/ГА стимулирует повышения живой массы и яйценоскости кур, эффективно поддерживая баланс макроэлементов – Са и Р в крови, и рекомендован к применению в ветеринарной практике в качестве биодобавок в рационе кур.
6. Изучение острой токсичности ХЗ/ГА *Bombyx mori* показало, что LD_{50} препарата составляет более 5000 мг/кг и относится к практически нетоксичным препаратам. Разработан лабораторный регламент получения ХЗ/ГА и рассчитана стоимость препарата, которая составляет 650000 сум/кг.

**SCIENTIFIC COUNCIL ON AWARD SCIENTIFIC DEGREES
DSc.27.06.2017.K/FM/T.36.01 AT INSTITUTE OF POLYMER
CHEMISTRY AND PHYSICS**

ERGASHEV KANDIYOR HORUN OGLI

**SYNTHESIS AND PROPERTIES OF COMPOSITES CHITOSAN *BOMBYX
MORI* AND HYDROXYAPATITE**

02.00.06 - High molecular compounds

**DISSERTATION ABSTRACT OF THE DOCTOR
OF PHILOSOPHY (PhD) ON CHEMICAL SCIENCES**

Tashkent-2021

The theme of doctor of philosophy (PhD) has been registered by the Supreme Attestation Commission at the Cabinet of Ministers of the Republic of Uzbekistan with registration numbers of B2020.2.PhD/K279.

The dissertation was carried out at the Institute of Polymer Chemistry and Physics.

The abstract of dissertation in three languages (Uzbek, Russian, English (resume)) is available online (polchemphys.uz) and on the website of «ZiyoNET» information-educational portal (www.ziynet.uz).

Scientific supervisor: **Vokhidova Noyira Rakhimovna**
doctor of chemical sciences, senior researcher

Official opponents: **Rahmanberdiyev Gappar**
doctor of chemical sciences, professor

Rafikov Adham Salimovich
doctor of chemical sciences, professor

Leading organization: **National University of Uzbekistan**

The defense of the dissertation will take place on « ____ » _____ 2021 at « ____ » at a meeting of Scientific council DSc.27.06.2017.K/FM /T.36.01 at the Institute of Polymer Chemistry and Physics (Address: 100128, Tashkent city, Abdulla Kadiry str., 7^b, Ph.: (998-71)-241-85-94; fax: (998-71)-241-26-61; e-mail: polymer@academy.uz)

The dissertation can be reviewed at the informational Resource Centre of Institute of Polymer Chemistry and Physics (registration number ____ (Address: 100128, Tashkent city, Abdulla Kadiry str., 7^b, Ph.: (998-71)-241-85-94;)

The abstract of the dissertation has been distributed on « __ » _____ 2021
(Protocol at the register № _____ dated « __ » _____ 2021)

S.Sh. Rashidova

Chairman of scientific council for awarding
the scientific degrees, doctor of chemical
science, professor, academician

M.M. Usmanova

Scientific secretary of scientific council
for award of scientific degrees,
candidate of chemical sciences, senior researcher

A.A. Sarimsakov

Deputy of chairman of scientific seminar under Scientific
council for awarding the scientific degrees,
doctor of chemical sciences, professor

INTRODUCTION (abstract of doctor of philosophy (PhD) thesis)

The aim of research work is the production of composites with a controlled composition based on *Bombyx mori* chitosan (CS) and calcium hydroxyapatite (HA), the study of their physicochemical and biological activities, as well as their application in veterinary practice.

The objects of research work are samples of chitosan *Bombyx mori*, calcium hydroxyapatite and nanocomposites based on them.

Scientific novelty of the research work is consisted in follows:

by the method of coprecipitation, nanostructured composites with a controlled composition were obtained by varying the CS/HA ratios, wt%;

for the first time, the optimal conditions for obtaining chitosan composites obtained under “*in situ*” conditions have been identified and tools for regulating their composition have been developed;

for the first time, on the basis of experimental and theoretical research methods, a preliminary mechanism and scheme of interaction of chitosan macromolecules with calcium hydroxyapatite are proposed;

a relationship has been established between the CS/HA ratios wt% and their biologically active properties.

Implementation of the research results. Based on the results obtained for the study associated with the production of chitosan/hydroxyapatite nanocomposites with high biological activity, it was revealed that:

preparations based on calcium chitosan and hydroxyapatite were introduced on the experimental farm of the Samarkand Institute of Veterinary Medicine to increase the productivity of egg production in chickens and maintain the calcium-phosphorus balance in chickens (reference of the State Committee of Veterinary Medicine and Animal Husbandry No. 02/23-967 of May 31, 2021). This contributed to the development of laboratory technology for the production of chitosan hydroxyapatite *Bombyx mori*, which is an import-substituting and export-oriented biological product;

when obtaining chitosan films and its derivatives within the framework of the project FZ 2019 081633 "Synthesis of chitin and chitosan based on local *Apis Mellifera* bees and obtaining biodegradable films based on them", methods for producing films based on *Bombyx mori* chitosan were used. (reference of the Ministry of higher and secondary specialized education of the Republic of Uzbekistan No. 89-03-2136 of May 18, 2021). As a result, methods were used to obtain elastic biodegradable chitosan films, which are effectively decomposed in physiological solutions.

The structure and volume of the thesis. Dissertation consists of an introduction, 3 chapters, conclusions, a list of references and appendixes. The volume of dissertation is 116 pages, including 48 figures, formulas and 20 tables.

ЭЪЛОН ҚИЛИНГАН ИШЛАР РЎЙХАТИ
СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ РАБОТ
LIST OF PUBLISHED WORKS

I бўлим (I часть; part I)

1. Vokhidova N.R., Ergashev K.H., Rashidova S.Sh. Hydroxyapatite chitosan *Bombyx mori*: synthesis and physicochemical properties //Journal of Inorganic and Organometallic Polymers and Materials. 2020, 30. P. 3357-3368. <https://doi.org/10.1007/s10904-020-01649-9>. Scopus (IF-1.7).
2. Vokhidova N.R., Ergashev K.H.,Yugay S.M., Rashidova S.Sh. Nanostructures obtaining the on the basis of *Bombyx mori* chitosan hydroxyapatite. American Journal of Polymer Science 2019. 9(1). P.1-9
3. Эргашев К.Х., Вохидова Н.Р., Ибрагимов Д., Рашидова С.Ш. Хитозан *Bombyx mori* гидроксипатити нанокмпозитларининг паррандачиликда жўжаларнинг ўсиши ва ривожланиши ҳамда қоннинг морфологик ва биокимёвий кўрсаткичларига таъсири// Агроилм. 2021. №3. 57-58 б.
4. Эргашев К.Х., Вохидова Н.Р., Рашидова С.Ш. Получение нанокмпозита гидроксипатита хитозана *Bombyx mori* и исследование его острой токсичности // Инфекция, иммунитет и фармакология. 2021. №2. С.446-452.

II бўлим (II часть; part II)

1. Эргашев К.Х., Вохидова Н.Р., Ашуров Н.Ш., Рашидова С.Ш. О получении наноструктур на основе гидроксипатита хитозана *Bombyx Mori*. Известия Уфимского научного центра РАН. 2018. № 3(3). С. 103-106
2. Эргашев К.Х. Структурное исследование гидроксипатита хитозана. «Ёш олимлар ахборотномаси» Ўзбекистон Республикаси Фанлар академияси ЁОА тахририяти. 2018. №2 (1) 141-144 б.
3. Эргашев К.Х., Вохидова Н.Р., Рашидова С.Ш. Нанокмпозиты на основе гидроксипатита хитозана *Bombyx mori*// Шестнадцатые *Шорыгинские чтения*, Российское Хитиновое Общество и ФИЦ Биотехнологии РАН, 18-марта 2019 г.
4. Эргашев К.Х. Синтез гидроксипатита хитозана *Bombyx mori* для профилактики и лечения остеопороза// Восемнадцатые *Шорыгинские чтения*, Российское Хитиновое Общество и ФИЦ Биотехнологии РАН, 15-марта 2021 г.

5. Эргашев К.Х., Вохидова Н.Р., Рашидова С.Ш. Морфологические свойства композитов хитозана *Bombyx mori* с гидроксиапатитом// Республиканская конференция. 24 апрель 2021 г. Ташкент. С. 210-211.
6. Эргашев К.Х., Вохидова Н.Р., Рашидова С.Ш. Влияние молекулярной массы хитозана *Bombyx mori* на морфологические характеристики композитов гидроксиапатита хитозана// Республиканская конференция «Современные проблемы науки о полимерах» 25 – 26 ноября 2020 г., Ташкент. С. 14-16.
7. Эргашев К.Х., Вохидова Н.Р., Рашидова С.Ш. Взаимодействие хитозан *Bombyx mori* с гидроксиапатитом в водных растворах //Замонавий кимёнинг долзарб муаммолари. Республика микёсидаги хорижий олимлар иштирокидаги онлайн илмий-амалий анжумани. Бухоро. 4-5 декабрь 2020 йил, 172-174 б.
8. Эргашев К.Х., Вохидова Н.Р., Рашидова С.Ш. Нанокompозиты на основе гидроксиапатита хитозана *Bombyx mori* // Республиканская конференция «Современные проблемы науки о полимерах» 31 октября – 1 ноября 2019 года, Ташкент. С.27-29.
9. Эргашев К.Х., Вохидова Н.Р., Карева Н.Д., Ашуров Н.Ш., Рашидова С.Ш. Получение композиций на основе хитозана *Bombyx mori* и ионов кальция. «Иқтисодиёт тармоқларининг инновацион ривожланишида полимерлар ҳақидаги фан ва таълим интеграциясини чуқурлаштириш» Республика илмий анжумани 10 – ноябрь, 2017 йил. Тошкент. 34-35 б.
10. Эргашев К.Х., Вохидова Н.Р., Карева Н.Д., Ашуров Н.Ш., Рашидова С.Ш. О взаимодействии хитозана *Bombyx mori* с гидроксиапатитом. «Актуальные проблемы физики и химии полимерных композитов, а также технология конструктивных материалов» 12-13 июля, 2017 год. Наманган, Узбекистан. с.249-251.
11. Эргашев К.Х., Вохидова Н.Р., Рашидова С.Ш. "О получении композиций хитозана *Bombyx mori* с фосфатом кальция", Республика илмий-амалий анжумани, Урганч шаҳри, 20-21апрель 2017 йил. 2 жилд, 22-23 б.

Автореферат «Кимё ва кимё технологияси» журнали таҳририятида таҳрирдан ўтказилиб, ўзбек, рус ва инглиз тилларидаги матнлар ўзаро мувофиқлаштирилди.

Босишга рухсат этилди: 18.06. 2021 йил
Бичими 60x84 ¹/₁₆, «Times New Roman»
гарнитурда рақамли босма усулида босилди.
Шартли босма табоғи 2,75. Адади:100. Буюртма: № 69.
Тел (99)832 99 79; (97) 815 44 54.
Гувоҳнома reestr № 10-3279
“IMPRESS MEDIA” МЧЖ босмахонасида чоп этилган.
100031, Тошкент ш., Яккасарой тумани, Қушбеги кўчаси, 6- уй.